



Universidad de Oviedo
Universidá d'Uviéu
University of Oviedo

Programa de Doctorado en Ciencias de la Salud.

Título de la tesis:

REPERCUSIÓN DE LAS MODIFICACIONES INTRODUCIDAS EN EL
MANEJO RESPIRATORIO DEL PACIENTE PREMATURO SOBRE EL
DESARROLLO DE DISPLASIA BRONCOPULMONAR

Nombre del Autor:

Cristina Ramos Navarro



Universidad de Oviedo
Universidá d'Uviéu
University of Oviedo

Programa de Doctorado en Ciencias de la Salud.

Título de la tesis:

REPERCUSIÓN DE LAS MODIFICACIONES INTRODUCIDAS EN EL
MANEJO RESPIRATORIO DEL PACIENTE PREMATURO SOBRE EL
DESARROLLO DE DISPLASIA BRONCOPULMONAR

Autor: **Cristina Ramos Navarro**



Universidad de Oviedo
 Universidá d'Uviéu
 University of Oviedo

RESUMEN DEL CONTENIDO DE TESIS DOCTORAL

1.- Título de la Tesis	
Español/Otro Idioma: REPERCUSIÓN DE LAS MODIFICACIONES INTRODUCIDAS EN EL MANEJO RESPIRATORIO DEL PACIENTE PREMATURO SOBRE EL DESARROLLO DE DISPLASIA BRONCOPULMONAR.	Inglés: IMPACT OF THE IMPLEMENTED MODIFICATIONS IN RESPIRATORY MANAGEMENT OF PRETERM INFANTS ON BRONCHOPULMONARY DYSPLASIA DEVELOPMENT,
2.- Autor	
Nombre: Cristina Ramos Navarro	DNI/Pasaporte/NIE: -H
Programa de Doctorado: Ciencias de la Salud. Línea de Investigación sobre "Enfermedades pediátricas"	
Órgano responsable: Comisión académica del programa de Doctorado Ciencias de la Salud. Línea de Investigación sobre "Enfermedades pediátricas".	

RESUMEN (en español)

La Displasia Broncopulmonar (DBP) es una patología de prevalencia creciente debido por un lado al incremento en la incidencia de partos prematuros y por otro al aumento en su supervivencia. Asocia una importante morbilidad respiratoria y neurológica a largo plazo con gran impacto en la calidad de vida del paciente prematuro. Su principal mecanismo patogénico es la interrupción en el desarrollo alveolar y vascular secundaria a la exposición del pulmón, en una fase muy precoz de su desarrollo, a factores como la ventilación mecánica, uso de oxígeno o las infecciones. El conocimiento de los diferentes mecanismos responsables del daño pulmonar ha derivado en el desarrollo de estrategias de manejo respiratorio menos invasivas, siendo el principal objetivo reducir el daño inducido por el respirador.

En los últimos años, en nuestro centro, se ha modificado el manejo respiratorio del paciente prematuro con una intensificación en el uso del soporte respiratorio no invasivo como estrategia que nos permite asegurar un adecuado intercambio gaseoso minimizando el uso de ventilación mecánica invasiva (VM). Por otro lado, en el paciente que precisa de intubación y conexión a un respirador se ha establecido un tratamiento de rescate más precoz con modalidad de alta frecuencia oscilatoria modificando también la estrategia de manejo mediante la disminución del Volumen tidal administrado como medida de protección pulmonar.

Objetivo General: Evaluar la repercusión de las modificaciones realizadas en el soporte respiratorio del paciente prematuro sobre la incidencia y severidad del diagnóstico de Displasia Broncopulmonar.

Objetivos específicos: Analizar la exposición a VM durante el periodo de estudio comparando el periodo previo a la introducción de los cambios en el manejo respiratorio con el periodo posterior. Evaluar y comparar la incidencia de muerte o diagnóstico de DBP entre los dos periodos. Analizar la incidencia de los factores de riesgo relacionados con el desarrollo de DBP así como su impacto en nuestra población. Evaluar la correlación entre el diagnóstico de DBP establecido a las 36 semanas de EPM con la morbilidad respiratoria a los 2 años.

Hipótesis: La incidencia y severidad de los casos de Displasia Broncopulmonar en el paciente prematuro se ha reducido en los últimos 5 años.

Metodología: Estudio prospectivo longitudinal de todos los pacientes menores de 32 semanas de gestación ingresados en la Unidad de Neonatología del Hospital Gregorio Marañón de Madrid en el periodo comprendido entre Enero de 2012 y Diciembre de 2017. Se evaluó el manejo respiratorio desde el nacimiento y la evolución respiratoria durante su ingreso y tras el alta hospitalaria en los dos años posteriores a su nacimiento. Analizamos las variables relacionadas con la morbilidad respiratoria. Se realiza un análisis comparativo entre el periodo inicial 2012-13 con el periodo 2016-17.

La variable objetivo es la supervivencia libre de diagnóstico de Displasia Broncopulmonar moderada-severa (SL-DBP 2-3) graduada según la definición de consenso actual .

Resultados: Se han incluido un total de 618 pacientes nacidos entre 01/01/2012 y el 31/12/2017. Al comparar los 2 periodos, 2012-13 (n= 232 pacientes) con el 2016-17 (n=196), objetivamos: a) un aumento en el uso de Ventilación Mecánica no Invasiva en el segundo periodo (23,3% en 2016-17 vs 5,2% en 2012-13 $p < 0,001$), b) Entre los pacientes que precisan VM, una mayor proporción están en modalidad de alta frecuencia (VAFO) a los 3dv (79,5% en 2016-17 vs 56,4% en 2012-13 $p = 0,019$) c) Se ha modificado la técnica de administración de surfactante en pacientes no intubados: Intubación, administración de Surfactante y Extubación (INSURE) en el primer periodo en el 12,9% de los pacientes y Técnica mínimamente Invasiva (LISA) en el segundo periodo en el 19,9%.

Objetivamos una reducción en la proporción de pacientes expuestos a VM en el segundo periodo 48% en 2016-17 vs 61,2% en 2012-13 ($p = 0,006$). Ajustado por los factores de riesgo, el segundo periodo aumenta en 2,51 veces (95% IC 1,51-4,16) la probabilidad de no necesitar VM durante el ingreso.

Existe un aumento global en la SL-DBP 2-3 en el segundo periodo de 62,1% en 2012-13 a un 73,5% en 2016-17 ($p = 0,0012$), **la SL-DBP 2-3 aumenta 2,542 veces (95% IC 1,47-4,389) en el segundo periodo.** Entre los pacientes que precisan VM durante su ingreso, encontramos también un incremento en la SL-DBP 2-3 en el segundo periodo (OR 1,846 95% IC 1,002-3,403).

Conclusiones: Las modificaciones introducidas en el manejo respiratorio del paciente prematuro han permitido reducir la necesidad de VM con un aumento en la supervivencia libre de Displasia Broncopulmonar 2-3.

RESUMEN (en Inglés)

Bronchopulmonary Dysplasia is a disease with a raised prevalence due to the increased incidence of preterm births and also due to their enhanced survival. Its main pathogenic mechanism is the arrest in the alveolar and vascular development secondary to the exposure of the lung, at an early stage of its development, to factors such as mechanical ventilation, oxygen and infections. The evidence on the mechanisms involved in lung damage has led to the development of less invasive respiratory management strategies, being the main objective to reduce ventilator induced lung injury.

In the last few years, in our Institution, the respiratory management of the premature infant has been modified with an intensification in the use of non-invasive respiratory support as a strategy that allows us to ensure an adequate gas exchange while minimizing the use of invasive mechanical ventilation (MV). On the other hand, in the

patient who requires intubation and connection to a ventilator, an earlier rescue treatment with a high oscillatory frequency modality (HFOV) with a reduction in the administered tidal volume has been established

General Objective: To evaluate the impact of the modifications implemented in the respiratory support of the preterm infant on the incidence and severity of the Bronchopulmonary Dysplasia diagnosis.

Specific Objectives: To evaluate and compare the MV exposure, the incidence of death or BPD diagnosis, the impact of BPD risk factors in our preterm infant population between the period prior to respiratory modifications (2012-13) and the post-modifications period (2016-17) and to analyze correlation between BPD diagnosis and respiratory morbidity at two years of postmenstrual age

Hypothesis: The incidence and severity of Bronchopulmonary Dysplasia in preterm infants has been reduced in the last 5 years.

Methodology: Prospective longitudinal study of all patients born with less than 32 weeks of gestation admitted to the Neonatal Department in Gregorio Marañón Hospital in Madrid, in the period between January 2012 and December 2017. Respiratory management during admission was evaluated and also the respiratory morbidity until 24 months of postmenstrual age. A comparative analysis was made between the initial period: 2012-13 with the last period: 2016-17.

The main outcome is the free Moderate to Severe Bronchopulmonary Dysplasia Survival (SF-DBP 2-3) graduated according to the current consensus definition.

Results: A total of 618 patients born between 01/01/2012 and 12/31/2017 were included. When comparing the 2 periods, 2012-13 (n = 232 patients) with 2016-17 (n = 196), and as a consequence of the implemented modifications, we objectified: a) an increase in the use of Non-invasive Mechanical Ventilation in the second period (23.3% in 2016-17 vs. 5.2% in 2012-13 p <0.001), b) Among patients requiring MV, a greater proportion were on high frequency modality (HFOV) at day 3 after birth (79.5% in 2016-17 vs 56.4% in 2012-13 p = 0.019)) The surfactant administration technique has been modified in spontaneous breathing patients, Intubation, Surfactant administration and extubation (INSURE) in the first period in 12, 9% and Less Invasive Surfactant Administration (LISA) in the second period in 19.9%.

There was a reduction in the proportion of infants exposed to MV during hospitalization in the second period 48% in 2016-17 vs 61.2% in 2012-13 (p = 0.006). Adjusted for prenatal risk factors, the second period increases by 2.51 times (95% CI 1.51-4.16) the probability of not being exposed to MV during the admission.

There was an overall increase in SF-DBP 2-3 in the second period from 62.1% in 2012-13 to 73.5% in 2016-17 (p = 0.0012). Adjusted for perinatal risk factors, SF-BPD 2-3 increased by 2,542 times (95% CI 1.47-4.389) in the second period. In the group of patients who have required MV during their admission, SF-DBP 2-3 has also increased in the second period (OR 1,846 95% CI 1,002-3,403).

Conclusions: The implemented modifications on the respiratory management of preterm infants have reduced MV exposure with an increase in the free Bronchopulmonary Dysplasia 2-3 survival.

SR. PRESIDENTE DE LA COMISIÓN ACADÉMICA DEL PROGRAMA DE DOCTORADO

EN INVESTIGACIÓN EN MEDICINA

AGRADECIMIENTOS

Quiero agradecer a mi Director, Manuel Sánchez Luna, su apoyo incondicional, inspirándome con su amor y entusiasmo por la Neonatología a querer ser Pediatra y Neonatóloga. Por incentivar con su ejemplo de trabajo mis ganas de investigar facilitando el camino con su amplia experiencia. Gracias por tu generosidad y el tiempo dedicado a ayudarme.

A Fernando Santos Rodríguez, por confiar en el proyecto y facilitar con su disponibilidad absoluta la conclusión de este trabajo.

A todos mis compañeros de Neonatología, pasados presentes y futuros, y al equipo de Enfermería y Auxiliares que están al pie de la incubadora, las 24 horas del día, atendiendo las necesidades de asistencia y tratamiento del paciente prematuro con una rigurosa profesionalidad y un extraordinario cariño con el que además escuchan, enseñan y apoyan a sus padres en todo momento.

A Gustavo, por su comprensión apoyo y generosa disponibilidad, sacrificándose siempre en el reparto de tareas regalándome tiempo para dedicarme a esta tesis. Sin ti, no hubiese sido posible.

A Claudia y Pablo, porque habéis prescindido de madre durante muchas horas, sin casi quejaros, pacientes y tolerantes, muchísimas gracias.

A mis Padre, por ser un ejemplo de amor por el trabajo, de implicación y entusiasmo por el mismo, llegando a convertirlo en un hobby que te proporciona una gran satisfacción.

A mi Madre, por su amor, cariño y apoyo, por estar pendiente de ayudarme en todo momento consiguiendo que siempre me sienta querida y protegida.

A mi hermana y mejor amiga, por entender mis silencios, porque siempre estás y me haces ser mejor persona.

A mi hermano, a toda mi familia y amigos, porque su amor me hace más fuerte.

Dedicada a mi abuela, por su actitud ante la vida, su optimismo y amor incondicional.

ÍNDICE

ÍNDICE

1 LISTADO ABREVIATURAS	23
2 INTRODUCCIÓN.....	27
2.1 La Displasia Broncopulmonar (DBP).	28
2.2 Diagnóstico de Displasia Broncopulmonar.	31
2.3 Factores de riesgo y medidas de prevención. <i>Modificaciones introducidas en el Servicio de Neonatología del Hospital Gregorio Marañón entre los años 2012 y 2017:</i>.....	32
2.3.1 Factores Genéticos:.....	33
2.3.2 Factores prenatales:.....	33
2.3.3 Factores postnatales:	41
2.4 Morbilidad y seguimiento a largo plazo.....	61
2.4.1 Morbilidad respiratoria.....	62
2.4.2 Morbilidad neurológica.....	65
3 Justificación	71
4 Objetivos	71
5 Hipótesis:.....	72
6 Material y métodos.....	77

6.1 Diseño del estudio.	77
6.1.1 Criterios de Inclusión.....	77
6.1.2 Criterios de Exclusión.....	77
6.1.3 Método.....	77
6.2 Formulario de datos.....	78
6.2.1 Variables demográficas.....	78
6.2.2 Variables prenatales.....	79
6.2.3 Variables postnatales analizadas.....	81
6.3 Análisis estadístico.....	87
6.4 Consideraciones éticas.....	88
6.5 Financiación.....	88
7 RESULTADOS.....	91
7.1 Análisis descriptivo por años.....	91
7.2 Factores de riesgo prenatales para el desarrollo de DBP.....	108
7.2.1 Edad Gestacional (EG).....	108
7.2.2 Corticoides prenatales.....	118
7.2.3 Sexo.....	131

7.2.4	Histología placenta.....	135
7.2.5	Modelo predictivo.....	144
7.3	Factores de riesgo postnatales para el desarrollo de DBP.	149
7.3.1	Exposición a Ventilación mecánica (VM).	149
7.3.2	Sepsis o bacteriemia nosocomial.....	156
7.3.3	Enterocolitis Necrotizante (NEC).	160
7.3.4	Conducto Arterioso Persistente (DAP).....	161
7.3.5	Modelo predictivo factores postnatales.....	162
7.4	Evaluación de la incidencia de factores de riesgo de muerte o DBP en los dos periodos (2012-13 vs 2016-17).....	166
7.4.1	Factores prenatales.....	166
7.4.2	Factores postnatales.....	168
7.5	Evaluación de las modificaciones de la estrategia de manejo respiratorio entre los 2 periodos (2012-13 vs 2016-17).....	169
7.5.1	Estabilización en paritorio.....	169
7.5.2	Soporte respiratorio en las primeras 2 horas después del nacimiento.....	170
7.5.3	Necesidad de Administración de surfactante.....	171
7.5.4	Técnica de administración de surfactante.....	172

7.5.5	Soporte respiratorio a los 3 días de edad.	172
7.5.6	Uso de Ventilación nasal sincronizada. (VMNIs).....	174
7.5.7	Uso de corticoides postnatales	175
7.5.8	Uso de Óxido Nítrico inhalado	176
7.5.9	Administración de fármacos inotrópicos	177
7.6	Evaluación de las modificaciones en la exposición a ventilación mecánica durante el periodo de estudio.....	178
7.6.1	Exposición a Ventilación mecánica Invasiva en los primeros 3 días de edad.	178
7.6.2	Exposición a ventilación mecánica invasiva pasados los primeros 3 días de edad.....	179
7.6.3	Duración de la Ventilación Mecánica Invasiva	180
7.7	Evaluación en la incidencia de neumotórax.....	181
7.8	Evaluación de la evolución de la incidencia de Supervivencia Libre de DBP 2-3 durante el periodo de estudio.....	182
7.9	Evaluación de la evolución de la mortalidad durante el periodo de estudio.	185
7.10	Evaluación de la severidad de la DBP durante el periodo de estudio.	187
7.11	Evaluación de la incidencia de alteración neurológica ecográfica al alta durante el periodo de estudio.....	191

7.12	Evaluación de la correlación entre el diagnóstico de DBP grados 2-3 y la evolución respiratoria a los 2 años de edad.	192
7.13	Evaluación de la correlación entre la ecografía cerebral patológica al alta y la alteración en el desarrollo neurológico a los 2 años de edad.....	194
7.14	Efecto del diagnóstico de DBP sobre la ecografía cerebral patológica y la alteración en el desarrollo neurológico a los 2 años de edad.	195
8	DISCUSIÓN.....	199
8.1.1	Factores de riesgo prenatales.....	199
8.1.2	Factores de riesgo postnatales.....	213
8.1.3	Implantación de los cambios en la estrategia respiratoria.....	217
8.1.4	Impacto de los cambios en la estrategia respiratoria o sobre la exposición a ventilación mecánica y la Supervivencia Libre de DBP.....	218
8.1.5	DBP y Neurodesarrollo.....	237
8.1.6	DBP y evolución respiratoria.....	237
9	FORTALEZAS Y LIMITACIONES.....	247
10	CONCLUSIONES.....	251
11	ÍNDICE DE ILUSTRACIONES.	255
12	ÍNDICE DE TABLAS.	269

13 BIBLIOGRAFÍA.....	275
14 ANEXOS.....	295
14.1 Anexo 1. Manejo respiratorio en paritorio.	295
14.2 Anexo 2. Manejo respiratorio en la unidad.....	296
14.3 Anexo 3: Manejo respiratorio en ventilación de alta frecuencia Oscilatoria (VAFO).	297
14.4 Dictamen Comité Ético de Investigación	298
15 PUBLICACIONES RELACIONADAS CON EL TRABAJO DE INVESTIGACIÓN	301

1 LISTADO ABREVIATURAS

B-L	Test de Brunet-Lezine
CPAPn	Presión de distensión continua nasal
DAP	Ductus Arterioso Persistente
DBP	Displasia Broncopulmonar
DBP 2-3	Displasia Broncopulmonar tipo 2-3: Moderada-Severa
DBP 3	DBP tipo 3: severa
ddv	Días desde el nacimiento
DS	Desviación Estándar
EG	Edad Gestacional
EPM	Edad Postmenstrual
FiO2	Fracción inspirada de oxígeno
hdv	Horas desde el nacimiento
HIV	Hemorragia intraventricular
Hz	Herzios
INSURE	Intubación, administración de Surfactante y estubación en la siguiente hora.
LISA	Less Invasive surfactant administration (administración no invasiva de surfactante)
MIST	Minimally Invasive surfactant administration
NEC	Enterocolitis Necrotizante
NO	Óxido nítrico inhalado
PEEP	Presión al final de la espiración
PIP	Presión Pico inspiratoria
PMAP	Presión media en la Vía aérea
RIC	Rango Intercuartílico
SDR	Síndrome de distrés respiratorio
SL-ANE	Supervivencia Libre de afectación neurológica ecográfica
SL-DBP	Supervivencia libre de DBP 2-3
SL-DBP 3	Supervivencia libre de DBP severa
VG	Volumen Garantizado
VM	Ventilación Mecánica Invasiva
VMNI	Ventilación Mecánica no Invasiva
VMNI _s	Ventilación Mecánica no Invasiva sincronizada
Vt	Volumen Tidal

INTRODUCCIÓN

1 INTRODUCCIÓN.

La prematuridad es una de las causas más frecuentes de ingreso en las unidades neonatales. La incidencia de partos prematuros ha ido aumentando a lo largo de los años alcanzando cifras de hasta un 10% en EEUU (1) (Ilustración 1). El manejo y cuidado del paciente prematuro ha mejorado considerablemente en los últimos años lo que ha repercutido en un claro aumento en su supervivencia, especialmente la de los pacientes más inmaduros (Ilustración 2) (2) .

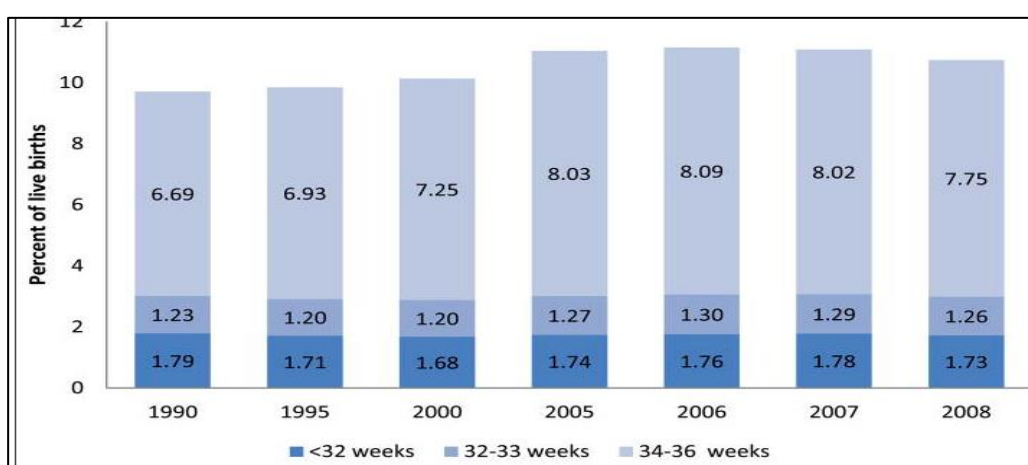


Ilustración 1 Parto prematuros en EEUU 1990-2008 Con permiso de Shapiro-Mendoza, C. K. and E. M. Lackritz (2012). "Epidemiology of late and moderate preterm birth." *Semin Fetal Neonatal Med* 17(3): 120-125.

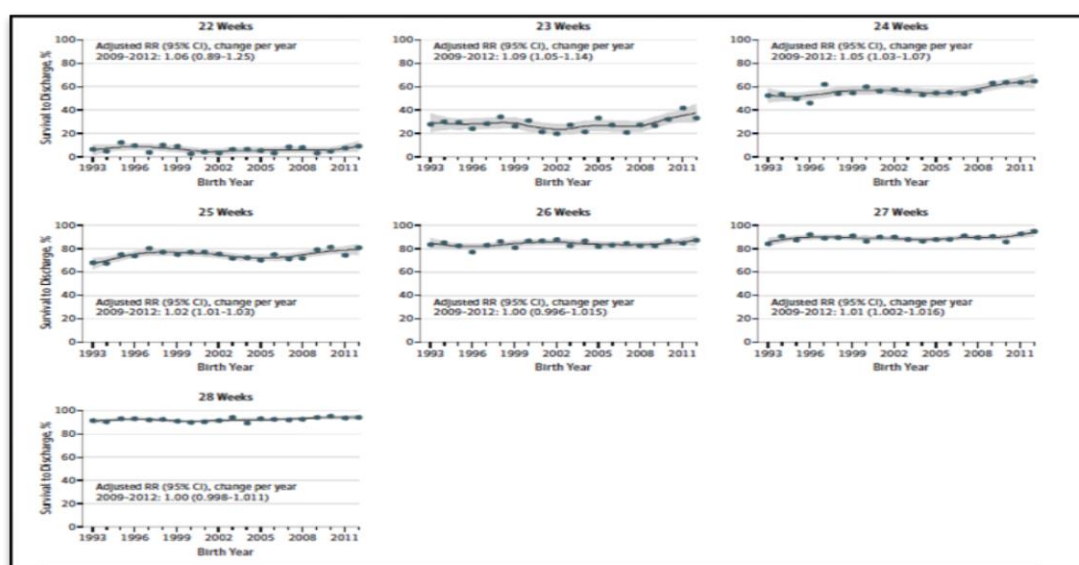


Ilustración 2 Supervivencia al alta por semanas de EG y año. Adaptado de Stoll, Hansen (2)

Esto pone de manifiesto un aumento en la morbilidad secundaria a la prematuridad, siendo la displasia broncopulmonar la patología que más ha aumentado su incidencia (Ilustración 3).

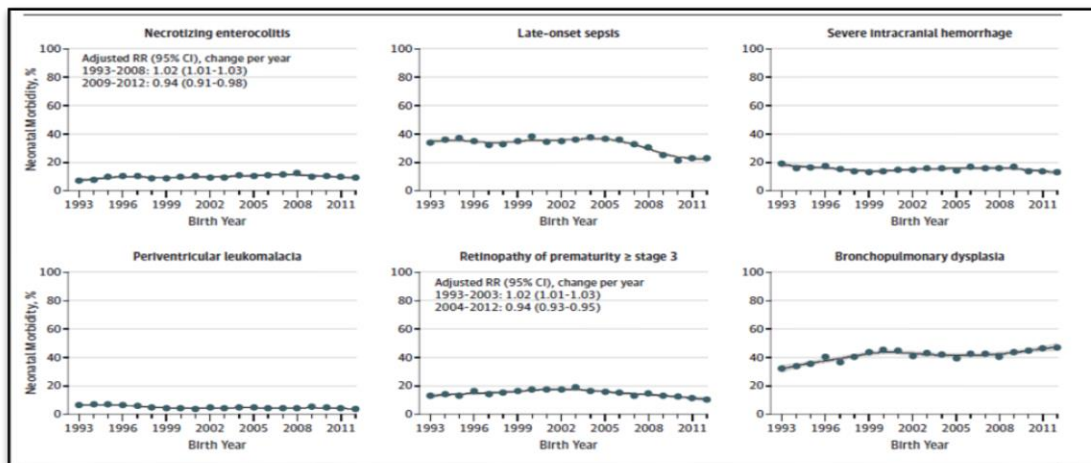


Ilustración 3 Morbilidades por edad Gestacional y año. Adaptado de de Stoll, Hansen (2)

Es por esto que el diagnóstico de Displasia Broncopulmonar y la supervivencia deben analizarse de forma conjunta cuando queremos evaluar el impacto de estrategias preventivas, ya que el aumento de la supervivencia derivado de los avances en las terapias respiratorias, se produce generalmente a expensas de los pacientes con patología pulmonar más grave, y por tanto con mayor riesgo de desarrollar Displasia Broncopulmonar. Debemos también tener en cuenta los pacientes que fallecen por insuficiencia respiratoria antes de alcanzar el diagnóstico de Displasia Broncopulmonar a las 36 semanas de edad postmenstrual, ya que representan el espectro más grave de esta patología.

1.1 La Displasia Broncopulmonar (DBP).

La Displasia Broncopulmonar es una entidad de origen multifactorial siendo la prematuridad su principal factor de riesgo. Al producirse el nacimiento en una fase en la que el pulmón no ha completado su desarrollo (Ilustración 4), el paciente prematuro requiere con mucha frecuencia el establecimiento de medidas de soporte respiratorio que aseguren una correcta ventilación y oxigenación. El uso de Oxígeno suplementario

y la ventilación mecánica desencadenan a su vez un proceso inflamatorio responsable en parte del desarrollo de esta patología (3).

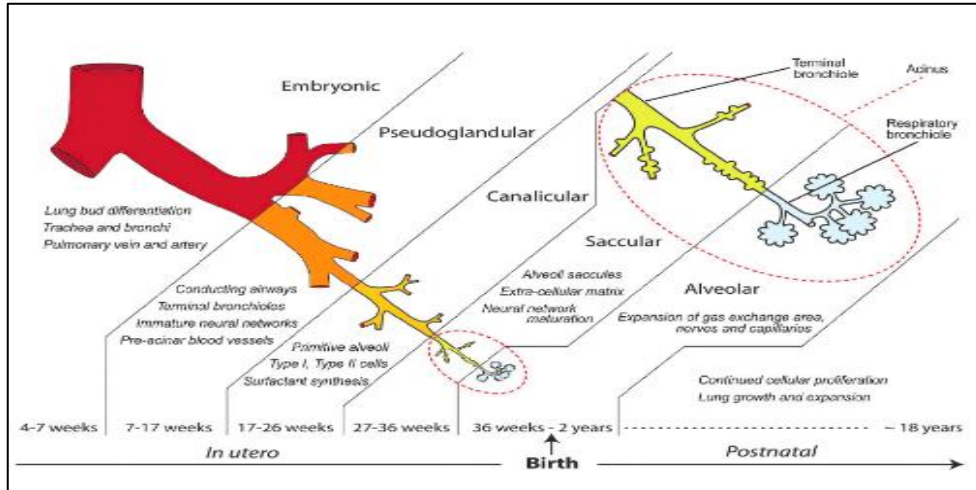


Ilustración 4 Estadios del desarrollo pulmonar. Con permiso de Kajekar, R. (2007). " Environmental factors and developmental outcomes in the lung." *Pharmacol Ther* **114**(2): 129-145. (4)

El daño provocado por la liberación de mediadores inflamatorios y citoquinas que llevan a la muerte celular es seguido por los mecanismos de reparación desencadenando finalmente una simplificación alveolar junto con una vascularización anormal (Ilustración 5) (5).

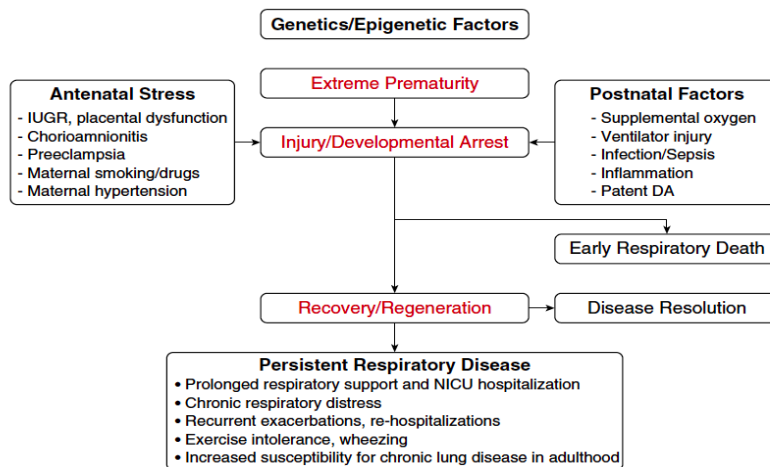
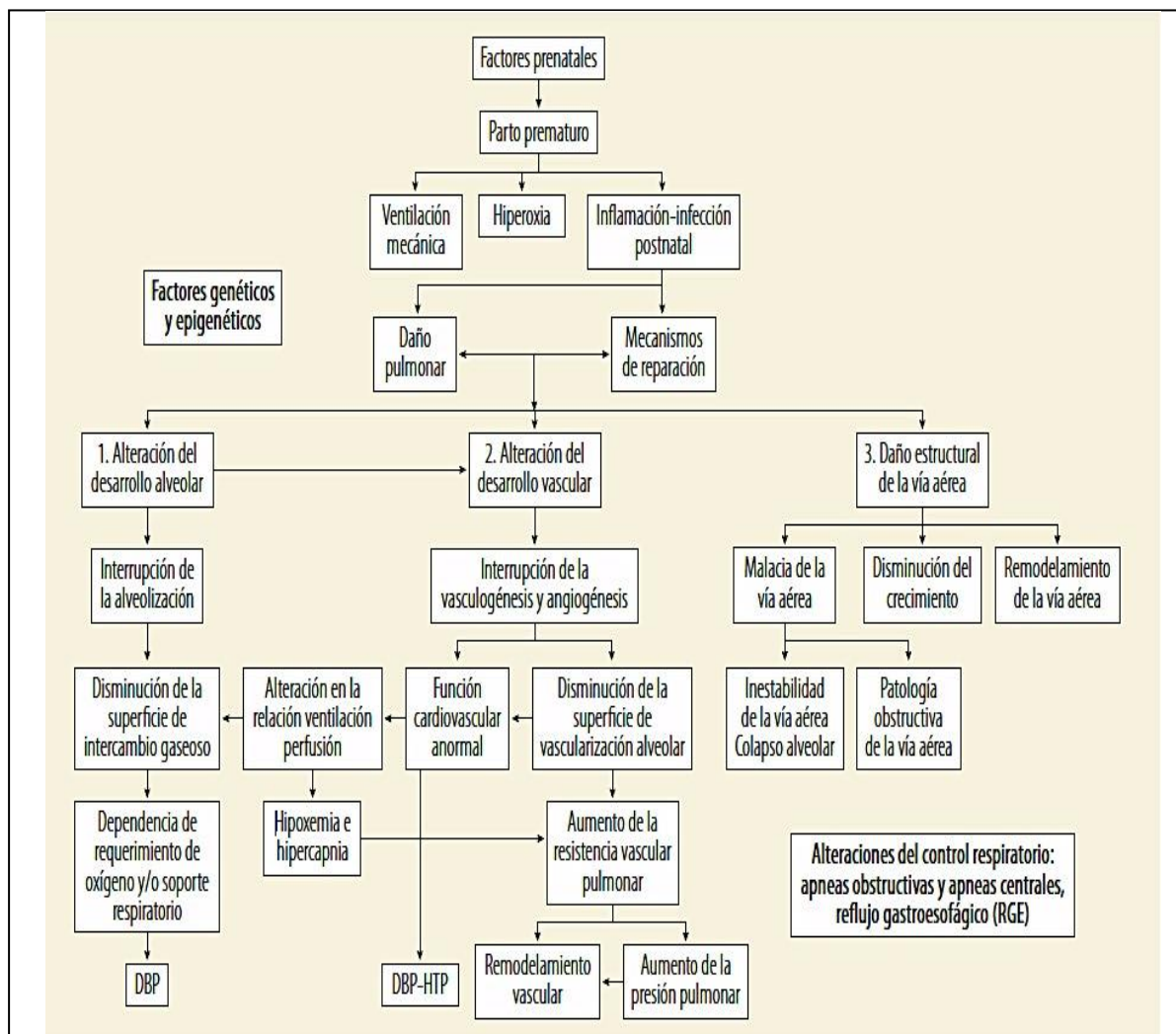


Ilustración 5. Patogénesis de la lesión pulmonar. Adaptado de Abman, S. H., et al. (2017). "The Evolution of Bronchopulmonary Dysplasia after 50 Years." *Am J Respir Crit Care Med* **195**(4): 421-424. (6).

En función del momento del desarrollo pulmonar en el que se instauran los mecanismos de daño, de su intensidad y de la interacción entre los factores pre y

postnatales con factores de susceptibilidad genética y de los mecanismos de reparación, la fisiopatología de la DBP va a variar habiéndose establecido tres fenotipos clínicos diferentes que generalmente aparecen de forma solapada (Ilustración 6).



Fenotipos DBP: 1. Alteración del desarrollo alveolar con simplificación que disminuye la superficie de intercambio gaseoso y una membrana alveolo-capilar alterada. 2. Alteración del desarrollo vascular que origina el desarrollo de Hipertensión pulmonar. 3. Alteración estructural de la vía aérea, relacionada con el uso de presión positiva que condiciona patología obstructiva y atrapamiento aéreo. A esto se añade la alteración en el control del centro respiratorio con el desarrollo de apneas centrales y las microaspiraciones por Reflujo Gastroesofágico, patologías que se dan con frecuencia en el paciente prematuro. En la descripción inicial de esta patología, DBP clásica, predominaba el daño estructural de la vía aérea a diferencia de la forma actual, donde predomina la interrupción en el desarrollo alveolar y vascular, aun así, el componente de daño estructural asociado puede ser llegar a ser importante en muchos pacientes con DBP tipo 3 (severa) en la actualidad

Ilustración 6. Fenotipos de DBP. Adaptado de Bui, C. B., et al. (2017). "Pulmonary hypertension associated with bronchopulmonary dysplasia in preterm infants." *J Reprod Immunol* 124: 21-29. (7)

1.2 Diagnóstico de Displasia Broncopulmonar.

La definición de Displasia Broncopulmonar se ha ido modificando hasta los criterios diagnósticos actualmente vigentes consensuados en el año 2001 (8, 9).

El diagnóstico actual de Displasia Broncopulmonar se basa en la necesidad de oxígeno o soporte respiratorio asignándose una graduación según severidad y valorando también la edad gestacional según sea mayor o menor de 32 semanas (Ilustración 7). Con la intención de unificar el criterio de necesidad de oxígeno se ha establecido la definición fisiológica mediante la realización de un test de reducción de oxígeno a las 36 semanas de edad postmenstrual.

Esta unificación de los criterios diagnósticos junto con la clasificación objetiva de la gravedad es de suma importancia a la hora de evaluar el impacto de las diferentes medidas preventivas y terapéuticas sobre la incidencia y severidad de esta patología. Sin embargo, la gran mayoría de los estudios publicados consideran el diagnóstico de Displasia Broncopulmonar únicamente en los casos de DBP tipo 2 y 3 (moderada-grave), sin diferenciar tampoco entre estos 2 tipos (10).

	Edad gestacional	
	< 32 semanas	≥ 32 semanas
Momento de valoración	36 semanas de edad postmenstrual o al alta, lo que suceda primero	> 28 días, pero < 56 días de edad postnatal o momento del alta lo que suceda primero
Tratamiento con oxígeno > 21% y/o soporte respiratorio (> 2 L cánulas o presión positiva) durante > 28 días*		
DBP grado 1 (leve)	Respirando aire ambiente	Respirando aire ambiente
DBP grado 2 (moderada)	Necesidad de oxígeno menor del 30%**	Necesidad de oxígeno menor del 30%**
DBP grado 3 (severa)	Necesidad de oxígeno ≥ 30% y/o presión positiva: VM; CPAPn; gafas nasales alto flujo (> 2 L/min)***	Necesidad de oxígeno ≥ 30% y/o presión positiva: VM; CPAPn; gafas nasales alto flujo (> 2 L/min)***

Pacientes tratados con oxígeno > 21% y/o presión positiva o alto flujo por patología no respiratoria (p. ej., apneas centrales o parálisis diafragmática) no se considera DBP a no ser que desarrollen enfermedad pulmonar parenquimatosa y muestren signos clínicos de distés respiratorio. Se considera un día de tratamiento con oxígeno > 21% si lo recibe durante más de 12 horas al día. **Se precisa test fisiológico confirmando la necesidad de oxígeno: test de reducción de oxígeno: posición supina (30 min tras la toma). Se comienza a disminuir cada 5 min la FIO₂ un 2% hasta el 21%, posteriormente se disminuye el flujo 0,1-0,5 lpm hasta su retirada (fase de reducción). En ese momento se observa la respuesta durante 30 min, para volver posteriormente a la situación basal. No se tienen en cuenta las necesidades de O₂ durante la alimentación. Se considera fracaso de la reducción si: SaO₂ 80-89% durante > 5 min o SaO₂ < 80% durante > 15 s. El diagnóstico de DBP moderada queda establecido si falla el test de reducción de oxígeno al no poder mantener una saturación ≥ 90% respirando aire ambiente. *El tratamiento con oxígeno FIO₂ > 30% y/o presión positiva con cualquier sistema de ventilación no invasiva o gafas nasales con más de 2 L/min (independientemente de la FIO₂) sin el cual no se pueda mantener una saturación de oxígeno ≥ 90% a las 36 semanas de edad postmenstrual o 56 días de edad postnatal debe reflejar la terapia habitual del paciente en los días previos o posteriores a esa fecha, no un hecho puntual. En estos casos se considera DBP grave (grado 3) y no es preciso la realización de test de reducción de oxígeno.*

Ilustración 7 Definición de Displasia Broncopulmonar. Jobe and Bancalari (9) Sanchez Luna, Moreno Hernando (8)

Se ha objetivado que la graduación del diagnóstico de DBP según su severidad tiene implicaciones pronósticas, con diferencias significativas tanto en la función pulmonar como en el neurodesarrollo entre los casos de DBP tipo 2 y DBP tipo 3 (moderada y grave) (11, 12)

Actualmente los criterios diagnósticos están en proceso de revisión, considerando la inclusión del diagnóstico de muerte (de causa respiratoria) dentro de la clasificación y añadiendo las nuevas modalidades de soporte respiratorio, como el uso de Oxigenoterapia de alto flujo. (13).

1.3 Factores de riesgo y medidas de prevención. *Modificaciones introducidas en el Servicio de Neonatología del Hospital Gregorio Marañón entre los años 2012 y 2017*:*

Son muchos los factores que interviene en el desarrollo de Displasia Broncopulmonar, desde factores genéticos, factores prenatales y factores postnatales (Ilustración 8).

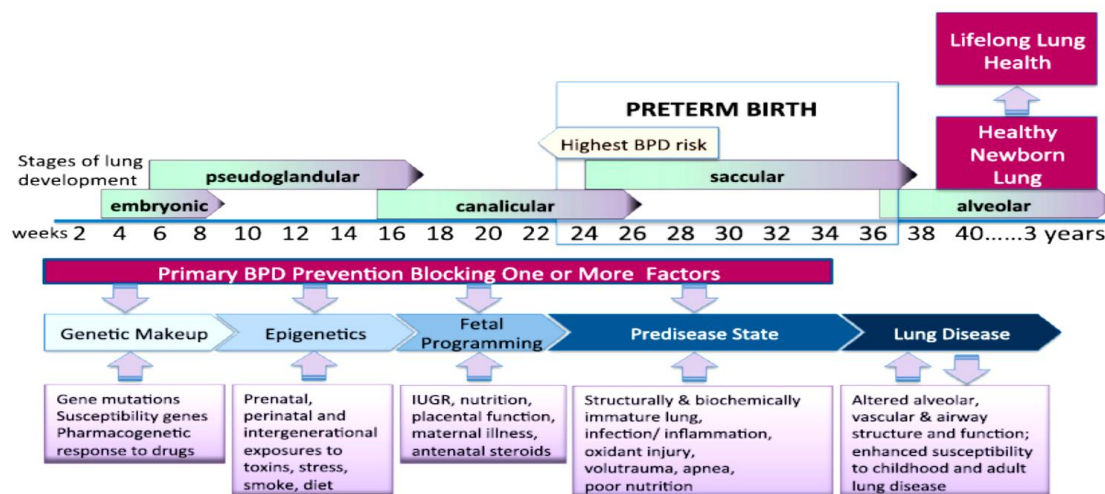


Ilustración 8 Adaptado de Fisiopatología DBP. McEvoy, C. T., et al. (2014). "Bronchopulmonary dysplasia: NHLBI Workshop on the Primary Prevention of Chronic Lung Diseases." *Ann Am Thorac Soc* **11 Suppl 3**: S146-153.(15)

* La unidad de Neonatología del Hospital General Universitario Gregorio Marañón está catalogada con un nivel IIIC siendo un Hospital de referencia en la Comunidad de Madrid donde se desarrollan todas las áreas de asistenciales para la atención neonatal. (14)..

1.3.1 Factores Genéticos:

Estudios realizados sobre diferentes razas y en gemelos monocigotos y dicigotos sugieren que existe una fuerte predisposición genética para el desarrollo de DBP. Se han llevado a cabo diferentes estudios para identificar polimorfismos genéticos relacionados con el desarrollo de DBP, el más amplio incluía 1700 pacientes sin encontrar ninguna asociación clara (16). Un estudio Europeo más pequeño sugiere que el gen SPOCK2 puede ser responsable de una mayor susceptibilidad al desarrollo de esta patología siendo un factor regulador de la alveolización (17), sin embargo estos hallazgos no se han encontrado en otros 2 estudios norteamericanos (18) (16).

Es importante tener en cuenta que a pesar de la base genética, los factores ambientales (ventilación mecánica, hiperoxia, infección y estado nutricional) son los que realmente interaccionan sobre ella, predisponiendo o previniendo el desarrollo de esta patología.

El conocimiento de estos factores genéticos que incrementan la susceptibilidad de desarrollo de DBP sería un dato más a añadir sobre las variables clínicas conocidas: edad gestacional, peso al nacimiento, raza, sexo, soporte respiratorio y FiO₂ que proporcionan actualmente una aceptable predicción del desarrollo de DBP (área bajo la curva de 0,79 el día 1 a 0,85 el día 28) (19).

1.3.2 Factores prenatales:

Estudios epidemiológicos han evidenciado el importante papel de los factores prenatales en el desarrollo de DBP y patología respiratoria durante la infancia (20-23), lo cual sugiere que el ambiente fetal tiene una gran influencia en el desarrollo de patología pulmonar en el paciente prematuro.

Prematuridad.

El nacimiento de forma prematura, con la consiguiente inmadurez pulmonar, es como hemos comentado, el factor de riesgo principal para el desarrollo de DBP.

Conforme han mejorado las estrategias de manejo de estos pacientes, la población afecta de DBP ha ido modificándose siendo en la actualidad poco frecuente en recién nacidos por encima de las 32 semanas de gestación.

La prevención del parto prematuro es por tanto la estrategia preventiva del desarrollo de DBP más eficaz, aunque por desgracia, hasta la fecha, no se ha conseguido un descenso en el número de partos prematuros, encontrando incluso un aumento en su incidencia de más de un 20% entre 1990 y 2006. A partir de ahí ha disminuido discretamente hasta una tasa del 10,3% en 2010. En España la tasa se sitúa en torno al 7,5% (Ilustración 9).

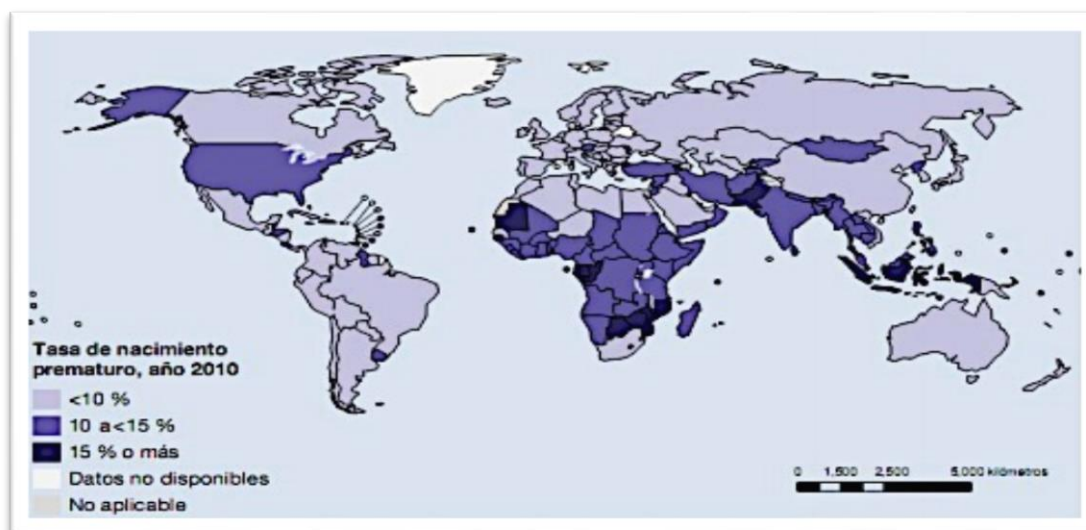


Ilustración 9 Incidencia mundial de prematuridad Fuente: Howson CP, Kinney MV, Lawn JE. March of Dimes, PMNCH, Save the Children, WHO. Born Too Soon: The Global Action Report on Preterm Birth. Eds CP. World Health Organization. Geneva, 2012. Disponible al 30/09/2013 en: http://www.who.int/pmnch/media/news/2012/201204_borntoosoon-report.pdf

Los factores de riesgo del parto prematuro son también muy numerosos y muchos de los mecanismos patogénicos no son del todo conocidos (Ilustración 10).

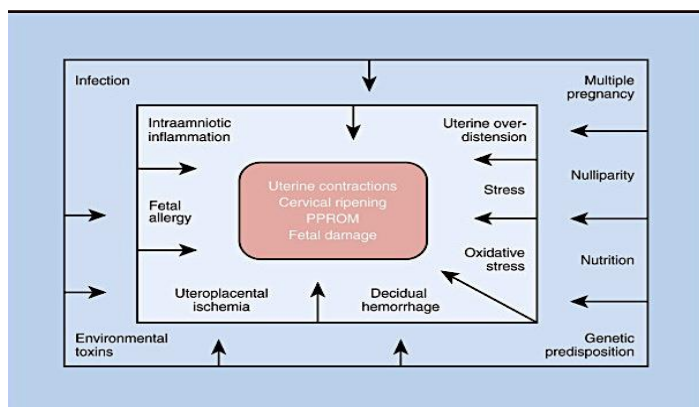


Ilustración 10 Factores implicados en el parto pretérmino. Con permiso de Catalin S. Buhimschi MD, M., Sam Mesiano PhD y Louis J. Muglia MD, PhD (2019). "Pathogenesis of Spontaneous Preterm Birth." Creasy and Resnik's Maternal-Fetal Medicine: Principles and Practice, 7: 96-126

Como medidas preventivas en los últimos años se ha avanzado enormemente en las estrategias de prevención secundaria mediante la identificación precoz de las gestantes de riesgo y la aplicación de las medidas necesarias para impedir la progresión de la dinámica de parto (Tabla 1).

Factor de riesgo	Intervención	Resultado
Tabaco	Deshabitación	16% reducción parto <37 semanas
Parto pretérmino previo	Caproato de 17OH progesterona	40-55% reducción parto < 37 semanas
Parto pretérmino previo	Ácidos grasos omega3	46% reducción parto < 37 semanas 68% reducción parto < 34 semanas
Parto pretérmino previo + longitud cervical ecográfica <25mm (16-24 semanas)	Cerclaje cervical	18% reducción parto < 37 semanas 13% reducción parto < 35 semanas 10% reducción parto < 32 semanas 8% reducción parto < 28 semanas 6% reducción parto < 24 semanas
longitud cervical ecográfica <25mm (24 semanas)	Progesterona	16% reducción parto < 34 semanas
3 parto pretérmino y/o pérdidas fetales de 2º - 3º trimestre	Cerclaje cervical	21% reducción parto < 37 semanas 17% reducción parto < 32 semanas
Bacteriuria asintomática	Antibioticoterapia	19% reducción pielonefritis

Tabla 1 Medidas de prevención secundaria que han demostrado eficacia en la prevención del parto prematuro. (Fabre 2011)

El protocolo actual consensuado por la Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia (SEGO) está esquematizado en la Ilustración 11.

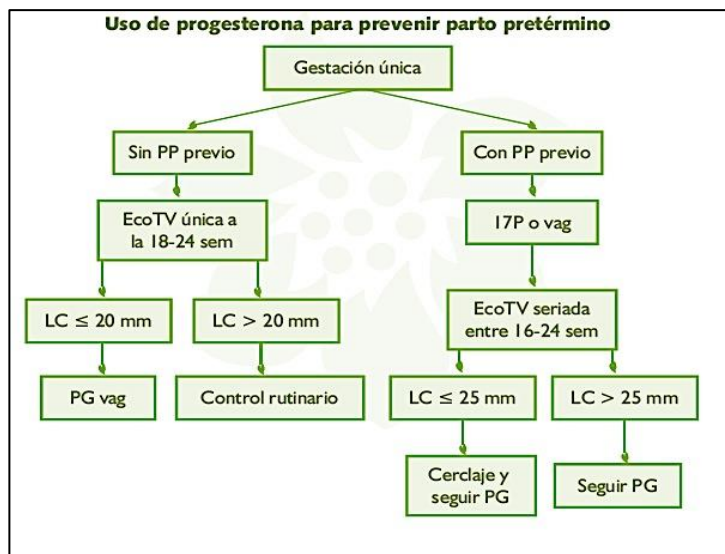


Ilustración 11 Progesterona y Cerclaje cervical en la prevención del parto pretérmino.. Adaptada de: Libro de parto pretérmino y complicaciones derivadas de la prematuridad. Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia (S.E.G.O.) Abril 2013 ISBN: 978-84-695-7551-2.

Como medidas de **prevención terciaria**, una vez que la dinámica de parto ha comenzado se encuentran:

- Reposo en cama, sedación e hidratación: no han demostrado que sean eficaces en la prevención de este tipo de parto y, además pueden tener efectos secundarios (trombosis venosa, desmineralización), por lo que deben evitarse.
- Antibióticos y progesterona: tampoco han demostrado que ayuden a prevenir el parto pretérmino.
- Tocolíticos: se usarán cuando no esté contraindicada la prolongación del embarazo. Su principal objetivo es retrasar el parto para proporcionar la maduración pulmonar.. No son efectivos como mantenimiento después del episodio agudo de trabajo de parto pretérmino.
- Medidas adicionales: corticoides para maduración fetal, sulfato de magnesio para neuroprotección fetal y profilaxis de sepsis precoz por Estreptococo del grupo B. Estas medidas sí han demostrado efectividad para reducir los efectos adversos de la prematuridad.

Corticoides prenatales:

Desde el año 1994 el NICHD recomienda, en toda gestante de 24 a 34 semanas de gestación y en riesgo de parto prematuro, el tratamiento con esteroides para promover la maduración fetal (24). El tratamiento con corticoides prenatales ha demostrado reducir la mortalidad, la incidencia de Distrés respiratorio, la hemorragia intraventricular y la enterocolitis. Es por tanto una de las intervenciones obstétricas más efectivas para reducir la mortalidad y morbilidad perinatal. Sin embargo no han demostrado disminuir la incidencia de DBP (25).

El máximo beneficio del tratamiento con corticoides se produce cuando se administran entre las 24 horas y los 7 días previos al parto y se sabe también que el tratamiento con ciclos repetidos de corticoides prenatales puede tener efectos deletéreos a nivel cardiovascular y en el neurodesarrollo a largo plazo. Por tanto el momento de administración de corticoides está restringido a las situaciones con riesgo de parto inminente, situación que en muchas ocasiones es difícil de prever.

En las situaciones en las que el parto se produce más allá de los 7 días de la administración del ciclo de corticoides está recomendada la administración de una dosis de recuerdo.

La indicación actual es administrar corticoides prenatales a todas las gestantes con riesgo de parto pretérmino entre las 23 y 34+0 semanas de gestación (nivel de evidencia 1A) (26).

En nuestro centro no se ha modificado el protocolo de maduración prenatal con corticoides desde el año 2012 administrándose Celestone® (betametasona acetato/fosfato) 12mgr en 2 dosis intramusculares administradas con un intervalo de 24hs. Administrándose también una dosis de recuerdo si han pasado más de 7 días de su administración y hay riesgo de parto inminente.

Sulfato de magnesio

La administración de Sulfato de Magnesio antes de un parto prematuro ha demostrado reducir de manera significativa la parálisis cerebral y la disfunción motora severa a los 2 años de edad en los recién nacidos por debajo de 32 semanas (27). Actualmente se recomienda su utilización en toda gestante menor de 32 semanas con riesgo de parto inminente (al menos 4 horas antes del parto y máximo 12 horas).

En nuestro centro se introdujo el uso de sulfato de magnesio como neuroprotector en el año 2013, inicialmente no se administraba de forma reglada quedando consensuado a partir del año 2014.

Factores placentarios (situación intrauterina):

La placenta es el órgano fundamental responsable del entorno intrauterino que contribuye al desarrollo de patología fetal o neonatal siendo particularmente importante en el caso del desarrollo pulmonar fetal con el que comparte aspectos claves en cuanto a estructura y función.

La placenta es un órgano formado por estructuras de células epiteliales germinales con un red vascular subyacente creando un sistema ramificado de unidades funcionales cada vez más pequeñas que terminan en una superficie de intercambio consistente en una capa de células epiteliales yuxtapuestas a células endoteliales intercaladas con células inmunológicas. Es por tanto una estructura anatómica y funcional muy similar a la del desarrollo pulmonar fetal pudiendo tener respuestas similares a alteraciones en el ambiente intrauterino (Ilustración 12). Esto parece especialmente evidente en la respuesta a la hipoxia. Existe un paralelismo entre la fisiología de la Hipertensión pulmonar y la respuesta vascular placentaria en la pre-eclampsia (28).

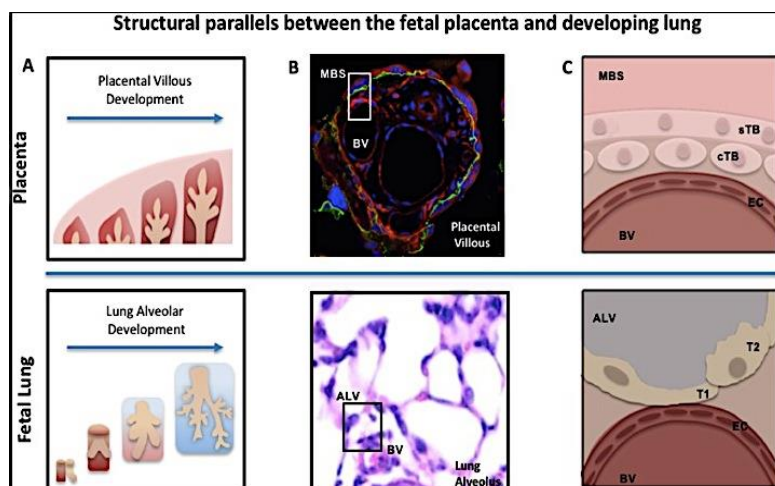


Ilustración 12 Paralelismo entre el desarrollo placentario y pulmonar:

Esquema del desarrollo placentario y alveolar durante la gestación. B. Corte histológico de una vellosidad placentaria a término y un alveolo neonatal ovino. Recuadros del contorno del área del esquema ampliado C. Superficie de intercambio del espacio sanguíneo materno con la vellosidad placentaria; espacio aéreo alveolar con vasos pulmonares. MBS: maternal blood space, sTB: syncytiotrophoblast, cTB: cytotrophoblast, ALV: lung alveolus, EC: endothelial cell, BV: blood vessel, T1: type I pneumocyte, T2: type II pneumocyte. Imágenes histológicas de la placenta humana y pulmón ovino, Cortesía de Taglauer, E., et al. (2018). "Recent advances in antenatal factors predisposing to bronchopulmonary dysplasia." *Semin Perinatol* 42(7): 413-424.(29)

Estudios de cohortes en pacientes pretérmino muestran una relación entre alteraciones estructurales, celulares e humorales a nivel placentario y la presencia tanto de patología neonatal pulmonar como de la disminución en el crecimiento postnatal. Entre los mecanismos implicados se encuentra por un lado, las alteraciones en el desarrollo vascular y por otro la inflamación placentaria.

Los cambios estructurales e histológicos indicativos de hipoperfusión vascular placentaria (cambios vasculares y villositarios con necrosis y arterioesclerosis, infartos, hipertrofia mural, nódulos sincitiales e hipoplasia villositaria) han demostrado ser más frecuentes en pacientes pretérmino con DBP comparado con pacientes pretérmino sin DBP (23).

Los pacientes prematuros de bajo peso para su edad gestacional o con restricción del crecimiento intrauterino tienen un riesgo aumentado de evolución pulmonar adversa (30, 31), con el doble de riesgo tanto de desarrollar DBP (28% vs 14%), como de

mortalidad (23% vs 15%) (32). El bajo peso para la edad gestacional es también un factor predictor de hipertensión pulmonar asociada a DBP (33).

La inflamación e infección antenatal muestra un efecto variable sobre el desarrollo de DBP. La corioamnionitis, definida por parámetros clínicos parece intervenir en el desarrollo de Displasia Broncopulmonar aunque los resultados de los estudios publicados muestran resultados contradictorios. Por un lado podría favorecer el desarrollo de Displasia Broncopulmonar mediante la exposición a citoquinas proinflamatorias y por otro induce la maduración pulmonar con lo que disminuiría la severidad del Distres respiratorio (34). Otro problema importante a la hora de interpretar los resultados es la variabilidad en el diagnóstico clínico de corioamnionitis. La corioamnionitis histológica, con inflamación aguda o crónica y la respuesta inflamatoria fetal (funisitis), si ha demostrado relacionarse de forma más uniforme con el desarrollo de DBP.

Una reciente revisión sobre una cohorte de 1600 pacientes concluye que la sepsis, no la corioamnionitis, aumenta el riesgo de desarrollar DBP moderada-severa. (35)

Por otro lado, la corioamnionitis mantiene una estrecha asociación con la amenaza de parto prematuro, diagnosticándose en un 30% de los partos prematuros, siempre que la bolsa amniótica estuviera íntegra, y aumentando hasta un 75% en aquellos con rotura prematura de membranas siendo su frecuencia mayor a menor edad gestacional (Ilustración 13) (36) .

Frequency of chorioamnionitis according to gestational age at delivery			
Weeks of gestation	Chorioamnionitis, n	Total no. of patients	Percentage
21–24	17	18	94.4
25–28	19	48	39.6
29–32	34	96	35.4
33–36	53	497	10.7
37–40	233	6139	3.8
41–44	36	707	5.1
TOTALS	392	7505	5.2

Ilustración 13 Frecuencia de corioamnionitis por edad gestacional. Modificado de Russell P, Inflammatory lesions of the human placenta I, The American Journal of Diagnostic Gynecology and Obstetrics 1979; 1: 127-137

1.3.3 Factores postnatales:

Inflamación postnatal e Infección nosocomial.

La infección nosocomial y la inflamación postnatal han demostrado ser factores que contribuyen a un aumento del riesgo de desarrollar DBP (37). Novitsky et al observó que los pacientes con DBP habían recibido con mayor frecuencia ciclos prolongados de antibiótico en la primera semana de vida con evidencia de aislamiento de Bacilos gram negativos resistentes en el tubo endotraqueal (38). Este dato podría sugerir que la presencia de microorganismos resistentes provoca una infección más severa apoyando la necesidad de evitar un uso indiscriminado de antibióticos en los pacientes prematuros.

A la lesión directa de la infección se suma la exposición, secundaria al empeoramiento clínico derivado del proceso infeccioso, a factores como el oxígeno y la ventilación mecánica que causan un daño adicional a nivel pulmonar exacerbando la respuesta inflamatoria. El aumento de citoquinas inflamatorias (factor de necrosis tumoral α , IL-8, IL-1 β and IL-6) en el aspirado traqueal y en muestras de sangre se correlaciona con un incremento del riesgo DBP (39, 40).

En nuestro centro se trabaja de forma continua en estrategias de prevención de infección con jornadas formativas de lavado de manos, uso restringido de catéteres centrales con establecimiento de protocolos de inserción y cuidado, limitando también el uso y los ciclos prolongados de antibióticos de amplio espectro.

Oxígeno

El feto se encuentra expuesto a una baja concentración de oxígeno en el medio intrauterino. Con el parto prematuro el recién nacido se expone a un medio de hiperoxia relativa. El exceso de Oxígeno favorece la producción de radicales libres citotóxicos que cuando entran en contacto con componentes celulares modifican el

ácido desoxirribonucleico (DNA), afectan a la actividad enzimática y dañan las membranas celulares induciendo necrosis y/o apoptosis celular. En el adulto hay un equilibrio entre la producción de radicales libres y los mecanismos antioxidantes. Sin embargo, el recién nacido prematuro, es más vulnerable a la lesión por los radicales libres de oxígeno debido a una inmadurez del sistema antioxidante, lo que ocasiona daño tisular en un período precoz del desarrollo pulmonar (41, 42).

El establecimiento del un rango de saturación de oxígeno óptimo en el paciente prematuro ha sido un tema muy controvertido en neonatología. Las recomendaciones más recientes apuntan a saturaciones entre 90-95% para asegurar una adecuada oxigenación, evitando al mismo tiempo la hiperoxia (43).

Un problema añadido es la dificultad que supone en muchas ocasiones el cumplimiento de los rangos de saturación objetivo de manera continua, presentando en muchas ocasiones periodos prolongados con saturaciones por encima y por debajo de estos rangos.

En nuestro centro los objetivos de saturación de oxígeno se han ido adaptando a las recomendaciones vigentes, que desde el año 2013 se establecieron entre 90-95% con límites de alarma fijados entre 88-96%. Se ha implantado el uso de Histogramas en la monitorización de los pacientes que nos permite detectar el tiempo que permanecen nuestros pacientes fuera de estos rangos recomendados y con ello optimizar el soporte respiratorio para mantener los objetivos de oxigenación.

Ventilación mecánica.

El paciente prematuro, debido a su inmadurez y al déficit de surfactante, desarrolla con frecuencia un síndrome de distrés respiratorio al nacimiento (SDR) que le hace requerir el establecimiento de medidas de soporte respiratorio para mantener un adecuado intercambio gaseoso. El manejo estandarizado clásico consistía en la intubación y conexión a ventilación mecánica junto con la administración de surfactante exógeno.

Estudios animales muestran que el daño inducido por el estiramiento mecánico en el pulmón inmaduro genera una respuesta inflamatoria, junto con alteraciones en las proteínas de la matriz extracelular y de factores de crecimiento vascular. Existe además un aumento en la muerte celular y una paralización de los ciclos celulares. Por tanto parece que la cascada inflamatoria inicial activa la señalización de mediadores moleculares adicionales que llevan a la desregulación en la vascularización y con ello una detención paralela del desarrollo alveolar dando como resultado una simplificación en la alveolización (44).

Los mecanismos directos implicados en el daño inducido por el respirador son: Barotrauma, volutrauma, atelectrauma y biotrauma.

- **Barotrauma:** se produce con el uso de altas presiones aumentando el riesgo de fuga aérea y activando la cascada inflamatoria.
- **Volutrauma:** se refiere al daño inducido por el volumen excesivo y la sobredistensión pulmonar localizada o generalizada. Estudios en animales han demostrado que el grado de distensión pulmonar es un mediador más importante en la lesión pulmonar que la presión en la vía aérea (45, 46). Se ha visto como el uso de presiones altas en la vía aérea no causa lesión pulmonar en los casos en los que la expansión torácica esta artificialmente restringida, sin embargo, si no lo está, si induce daño pulmonar. El daño generado por el estiramiento provoca la migración de leucocitos, el aumento de la permeabilidad capilar y el edema intersticial y alveolar.
- **Atelectrauma:** el daño resulta de la ventilación pulmonar en un pulmón no adecuadamente reclutado. El daño pulmonar se asocia a la inestabilidad alveolar. El continuo colapso y apertura de las paredes alveolares causa la lisis de los elementos estructurales que componen el intersticio pulmonar activando la respuesta inflamatoria local y sistémica (47). El volumen tidal administrado se distribuye de forma preferencial por las zonas de pulmón aireadas pudiéndose producir sobredistensión en estas zonas a pesar de que el volumen administrado global sea normal ,debido a su distribución heterogénea (48) (49)

- **Biotrauma:** ocurre por la liberación de mediadores inflamatorios magnificando el daño mecánico inicial y provocando daño en otros órganos. La presencia de daño pulmonar aumenta el número de mediadores y células inflamatorias en la circulación sistémica que favorece la translocación bacteriana y la liberación de endotoxinas en el espacio aéreo, agravando la inflamación pulmonar. Por otro lado, en muchas ocasiones este proceso patológico es catalogado como sepsis, con la consiguiente exposición a antibióticos que altera aún más la microbiota intestinal empeorando el daño pulmonar (50) (51).

El paciente prematuro es especialmente susceptible al daño inducido por el respirador, por un lado, la inmadurez funcional y anatómica de su sistema respiratorio que favorece el desarrollo de atelectasias y por otro lado, por la mayor tendencia al daño tisular asociado al déficit de surfactante, de colágeno y elastina.

En general las estrategias ventilatorias para prevenir el daño pulmonar se basan en evitar o reducir al máximo el uso de la ventilación mecánica invasiva mediante la aplicación de soporte respiratorio no invasivo y el tratamiento con surfactante exógeno, estrategias que nos permiten asegurar un adecuado intercambio y minimizar también la exposición a Oxígeno suplementario.

A nivel clínico, en pacientes prematuros, se objetiva cómo las unidades con un uso más restringido de la ventilación mecánica invasiva tienen menor incidencia de DBP (52, 53). Igualmente, los estudios aleatorizados muestran como las estrategias encaminadas a reducir la ventilación mecánica invasiva reducen la incidencia de muerte o Displasia Broncopulmonar (54).

Por otro lado, cuando es necesario instaurar la ventilación mecánica invasiva, entre los mecanismos estudiados para minimizar el daño pulmonar están: la sincronización de los ciclos ventilatorios con la inspiración del paciente ya que nos permite un descenso en las presiones utilizadas, un correcto ajuste de volumen corriente administrado mediante modalidades que permiten controlar el volumen tidal y la utilización de

ventilación de alta frecuencia como estrategia de rescate cuando se precisa de utilización de presiones altas en ventilación convencional.

Estrategias ventilatorias en la reducción del daño inducido por el respirador.

Presión de distensión continua en la vía aérea (Cpap).

La CPAP nasal es un método de soporte no invasivo que consiste en aplicar un nivel de presión de distensión constante (superior a la atmosférica) durante inspiración y espiración.

Sus efectos beneficiosos derivan de su capacidad de mantener la apertura alveolar favoreciendo el reclutamiento y ayudando en la adquisición de una adecuada capacidad funcional residual, también estabiliza la pared torácica disminuyendo el trabajo respiratorio y contribuye a mantener abierta la vía aérea superior con lo que disminuye la apnea obstructiva. Es por tanto, un tipo de soporte a priori muy completo, teniendo en cuenta las características fisiopatológicas del síndrome de distrés respiratorio del paciente prematuro (SDR). Ayuda a mantener un adecuado intercambio gaseoso evitando la intubación y conexión a ventilación mecánica siempre y cuando, el paciente sea capaz de mantener un adecuado esfuerzo respiratorio.

En estudios clínicos, el uso de la CPAP nasal de forma profiláctica desde el nacimiento ha demostrado reducir el riesgo de muerte o desarrollo de DBP comparado con la ventilación invasiva con una NNT de 25. (55)

Actualmente está recomendada por la Asociación Americana de Pediatría y por la Comisión de Expertos Europea su aplicación de forma inmediata al nacimiento junto con la reposición de surfactante exógeno de forma selectiva precoz en los pacientes con SDR, como alternativa a la intubación y administración de surfactante profiláctico (56, 57).

En nuestro centro se inició el uso de soporte con CPAP de forma profiláctica en paritorio en el año 2004. A lo largo de los años hemos intensificado su uso restringiendo la intubación en paritorio a aquellos pacientes que no responden a una adecuada aplicación de presión positiva intermitente a través de un ventilador manual con mascarilla buconasal. El soporte con CPAP nasal se mantiene posteriormente en la unidad en todos los pacientes menores de 32 semanas utilizando como interfase los prongs binasales, al menos 2 horas desde el año 2006 con nivel de PEEP entre 5-7 cmH₂O.

Surfactante-

El déficit de surfactante es el factor etiológico principal del Síndrome de Distrés Respiratorio del paciente prematuro (SDR). Su administración precoz ha demostrado mejorar la evolución en los pacientes que, a pesar del soporte con CPAPn, presentan signos de distrés respiratorio (58) . Actualmente está recomendado su uso cuando las necesidades de oxígeno superan el 30-40%(56). El principal inconveniente es que precisa de intubación para su instilación traqueal y la necesidad, de aunque sea por tiempo limitado, de administración de Presión positiva Intermitente de forma invasiva, la cual, podría contrarrestar los beneficios de su administración. Actualmente se ha extendido su administración a través de colocación de sonda intratraqueal manteniendo al paciente en respiración espontánea. Esta técnica conocida por las siglas LISA (Less Invasive Surfactant administration) o MIST (Minimally Invasive Surfactant Administration), ha demostrado ser segura y eficaz capaz de reducir la exposición a ventilación mecánica invasiva frente a los métodos utilizados previamente, Intubación-administración de Surfactante-extubación. (INSURE) (59). Con la técnica INSURE el objetivo era limitar al máximo el tiempo de exposición a presión positiva intermitente a través del Tubo endotraqueal mediante la extubación inmediata tras la administración de surfactante. En la práctica, esto no siempre era posible, debido en parte al uso de sedación para facilitar la intubación y la inestabilidad respiratoria transitoria que se produce inmediatamente a la administración de surfactante cuando

se administra a través del tubo endotraqueal. Es por ello que en muchas ocasiones los pacientes permanecían intubados durante periodos más prolongados (60) (61). El Objetivo de la administración de surfactante con la técnica LISA es evitar totalmente la exposición a ventilación mecánica.

En un meta-análisis publicado recientemente la utilización de técnicas mínimamente invasivas para administración de surfactante reducen el riesgo de DBP y de muerte o Displasia Broncopulmonar (62), siendo la estrategia con mayor impacto en la reducción del efecto combinado de muerte o DBP (63).

En nuestro centro se sustituyó en tratamiento con surfactante de forma profiláctica en el menor de 28 semanas en el año 2004-5. A partir de entonces se administra de forma selectiva precoz, cuando se alcanzan necesidades de oxígeno por encima del 30% en todos los pacientes menores de 32 semanas estando con soporte no invasivo de presión o ventilación nasal o cuando los pacientes requieren intubación para su estabilización. Inicialmente la técnica de administración en los pacientes que se encontraban en respiración espontánea con CPAPn fue INSURE hasta finales del año 2013 en que se cambió por la técnica LISA. Se realizó un estudio de factibilidad de la técnica en nuestra unidad comparando los resultados con la cohorte histórica inmediatamente anterior en la que el surfactante se administraba por técnica INSURE. Este estudio mostró una reducción en la exposición a ventilación mecánica invasiva en los primeros 3ddv con la técnica LISA (**LISA Aumenta la no necesidad de VM de mas de 1 hora OR 6.484; 95% CI 1.689-24.893; p=0.006**) (64). En el análisis posterior de la evolución a largo plazo de los pacientes incluidos en el estudio no se objetivan diferencias significativas ni en la evolución respiratoria, ni en la escala de neurodesarrollo a los 2 años (65).

El surfactante empleado en nuestro Servicio durante es Beractant, 100mg/Kg y dosis.

Ventilación no Invasiva. (VMNI)

La ventilación mecánica no invasiva es una herramienta que nos permite aumentar el soporte proporcionado por la CPAPn al aplicar sobre la presión de distensión continua ciclos respiratorios con una presión inspiratoria ajustable, con una frecuencia y tiempo inspiratorio programable. Funciona por tanto como una ventilación nasal. Los efectos beneficiosos derivados de esta modalidad son, por un lado, el aumento de la PMAP en la vía aérea, mayor lavado del espacio muerto, aumento del Vt y el estímulo de los ciclos inspiratorios sobre el centro respiratorio.

Ha demostrado ser superior a la CPAPn en cuanto reducción del número de pausas de apnea (66), reducir la necesidad de VM cuando se utiliza en la fase inicial del SDR frente a la CPAPn. (risk ratio, 0.60; 95%CI, 0.43-0.83. n360) (67), y el fracaso de extubación frente a la CPAPn (RR 0,66; 95% CI 0,43-0,83) (68).

Estos beneficios frente a la CPAPn se evidencian sobre todo en los estudios que utilizan VMNI sincronizada (VMNIs) (69). La sincronización permite que los ciclos inspiratorios sean administrados coincidiendo con la inspiración del paciente, lo que asegura su transmisión a la vía aérea distal al encontrarse la glotis abierta. Esto contribuye además a disminuir el paso de aire a la vía digestiva, evitando por tanto los efectos secundarios de distensión gástrica e incluso perforación descritos inicialmente en algunos estudios con el uso de VMNI.

Se objetiva un mayor beneficio con el uso de este soporte frente a la CPAPn en los pacientes que presentan un distres más severo, ya que son pacientes en los que el soporte con CPAPn tiene más probabilidades de fracasar (70). La VMNIs ha demostrado disminuir la necesidad de VM en los pacientes con SDR que precisan administración de surfactante (71, 72).

Pese a la reducción encontrada en la necesidad de ventilación mecánica el soporte no invasivo no ha demostrado una reducción significativa en la incidencia de DBP (69, 73).

En nuestro centro se introdujo el uso de ventilación no invasiva sincronizada en el paciente prematuro en el año 2013 utilizándose como tratamiento de segunda línea, es decir, cuando el soporte con CPAPn ha fracasado y el paciente cumple criterios de intubación. También lo utilizamos como tratamiento de soporte para extubaciones programadas en pacientes con una alta necesidad de asistencia respiratoria en ventilación mecánica. (ver anexo 2).

El dispositivo utilizado es un ventilador neonatal nasal con capacidad de sincronización a través de un sensor de flujo integrado en la pieza nasal (Giulia® Neonatal Nasal Ventilator-Ginevri Medical Technologies, Rome, Italy). Este dispositivo ha demostrado una buena capacidad de sincronización en presencia de la inevitable fuga área en ventilación nasal en un modelo neonatal (74). A nivel clínico es superior al soporte con CPAPn para prevenir tanto el fracaso de extubación (75), como la necesidad de intubación cuando se aplica como tratamiento inicial del síndrome de distrés respiratorio tras surfactante (71) o como tratamiento de la apnea del prematuro (76).

Tras su implantación en nuestro centro evaluamos su eficacia en un estudio prospectivo entre los años 2013-15 analizando la capacidad de prevenir la intubación (considerando los siguientes 3 días a su aplicación). Se incluyeron 78 pacientes en los que se aplicó este soporte. En la mayoría de los casos (87,2%) se aplica pasados los primeros 3 días de edad, siendo su eficacia además mayor, 84,6% comparado con su porcentaje de éxito cuando se aplica en los primeros 3ddv (50%). Igualmente es más eficaz cuando se administra de forma electiva para facilitar la extubación en pacientes con alto riesgo de fracaso (n25; éxito en el 92%) frente al tratamiento de rescate para el fracaso de CPAPn (n53; éxito 66%). La tasa global de éxito es de un 74,4%. (77). No encontramos efectos secundarios relacionados con su utilización objetivando una

reducción en el número de pacientes en que fracasa el soporte no invasivo en el año 2015 frente al año 2013.

Pese a estas estrategias un porcentaje variable de pacientes van a requerir de intubación y utilización de ventilación mecánica invasiva al nacimiento o durante su ingreso por progresión de su afectación pulmonar o aparición de complicaciones como DAP, Pausas de Apnea e infecciones.

Dado que los pacientes que precisan ventilación mecánica invasiva, son los de mayor riesgo de desarrollo de DBP es esencial minimizar en lo posible el daño pulmonar que inducimos con la ventilación mecánica.

Estrategias de protección pulmonar en Ventilación mecánica Invasiva (VM)

Se han estudiado diferentes estrategias en ventilación invasiva para minimizar el daño inducido por el respirador, entre las que destacan la sincronización, la ventilación con limitación de volumen y la ventilación de alta frecuencia.

Sincronización.

La sincronización de la presión positiva aplicada por el respirador con la inspiración del paciente nos permite conseguir un Volumen tidal adecuado con la utilización de presiones más bajas por parte del respirador ya que aprovechamos la presión negativa generada por el paciente con lo que reducimos el barotrauma.

Los estudios realizados muestran un descenso en la duración de la ventilación mecánica sin evidenciarse un descenso significativo en la incidencia de DBP (78).

Presión de soporte

En la ventilación con presión de soporte el esfuerzo inspiratorio del paciente determina tanto el inicio como el fin de la inspiración. El respirador finaliza la inspiración cuando la velocidad de flujo baja de un determinado nivel, generalmente en 30% pero depende

del respirador utilizado. Es por tanto una modalidad más fisiológica en la que la sincronización con el paciente es mayor. Se ha objetivado una reducción en el tiempo de oxigenoterapia en el grupo de 700 a 1000grs de peso al nacimiento comparada con SIMV, modalidad en la que el tiempo inspiratorio es constante, fijado por el operador (79) No existen estudios que determinen el impacto de la PSV sobre el desarrollo de DBP u otros efectos a largo plazo.

En nuestro centro se utiliza ventilación sincronizada desde los años 90. Los avances técnicos en los respiradores han llevado a una mejora en la capacidad de sincronización de los dispositivos mejorando la adaptación del paciente con lo que se reduce la necesidad de sedación y con ello el tiempo de ventilación mecánica. Desde el año 2006 la modalidad de soporte utilizada en pacientes prematuros que requieren ventilación mecánica es PSV combinada con Volumen garantizado, con la que las respiraciones asistidas se sincronizan con el inicio y con la terminación de la inspiración espontánea del paciente proporcionando una mayor sincronización.

Ventilación con Volumen Garantizado (VG).

La ventilación con volumen garantizado tiene como objetivo evitar el volutrauma mediante la utilización de un Volumen tidal (V_t) fijado o limitado, ajustando automáticamente el nivel de presión aplicado por el respirador al mínimo necesario para conseguir el v_t pautado.

Un reciente meta-análisis muestra una reducción en la incidencia de DBP a las 36 semanas de EPM así como una menor duración de la ventilación mecánica, Hemorragia intraventricular (HIV) grado III/IV y Leucomalacia periventricular. (80). En los pacientes en los que se realiza un seguimiento a largo plazo se objetiva menor necesidad de tratamiento con corticoides o broncodilatadores inhalados. (81)

En nuestra unidad se ventila con garantía de volumen desde el año 2003, con la utilización del mínimo VT que asegure una adecuada ventilación y confort del paciente, generalmente 3-7ml/kg.

Reclutamiento pulmonar

En ventilación mecánica es fundamental conseguir un adecuado reclutamiento pulmonar para evitar el atelectotrauma y la sobredistensión selectiva pulmonar. Nos permite además minimizar el barotrauma ya que conseguimos una mayor distensibilidad pulmonar.

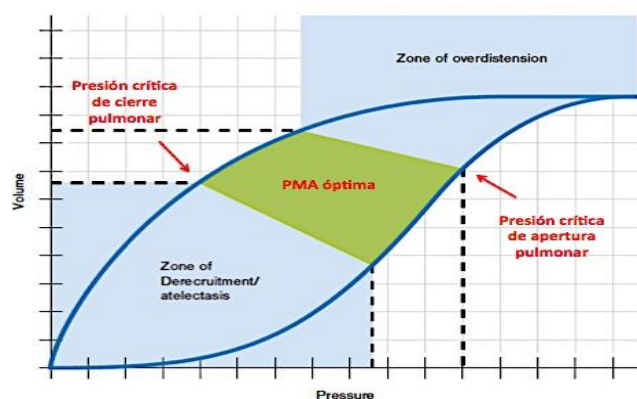


Ilustración 14 Curva presión-Volumen

En nuestro centro realizamos un ajuste del nivel de PEEP en base a los valores de *compliance* pulmonar, la curva presión-volumen y la radiología, generalmente el nivel utilizado se encuentra entre 5- 7 cmH₂O teniendo en cuenta la aparición de signos de sobredistensión pulmonar (Ilustración 14).

No se han realizado modificaciones en el soporte en ventilación mecánica convencional durante el periodo de estudio en cuanto el ajuste del nivel de PEEP ni la modalidad ventilatoria utilizada: PSV con VG (3-7ml/kg).

Ventilación de alta frecuencia-

La ventilación de alta frecuencia oscilatoria (VAFO) permite la utilización de Vt muy pequeños administrados a frecuencias muy altas (10-15hz). Limita por tanto el volutrauma así como el atelectetrauma al trabajar sobre un pulmón que se mantiene permanentemente abierto. Pese a que los estudios iniciales en animales demostraban una reducción en el daño pulmonar con el uso de la VAFO (82), los estudios clínicos realizados hasta la fecha no han conseguido demostrar un claro beneficio con el uso electivo de la VAFO sobre el desarrollo de DBP (83). La estrategia recomendada es utilizar esta modalidad como tratamiento de rescate, cuando la patología respiratoria condiciona la necesidad de aplicación de presiones altas en la vía aérea en ventilación convencional o ante la presencia de fuga aérea (84).

Algunos respiradores actuales, cuentan con la posibilidad de garantizar el volumen tidal (Vt) en ventilación de alta frecuencia. Esto nos permite independizar este volumen tidal de la frecuencia en hercios. Previamente, al ser respiradores menos potentes, el aumento de frecuencia condicionaba un menor tiempo inspiratorio y con ello un descenso en el volumen tidal y por lo tanto una menor ventilación, ya que el Vt en ventilación de alta frecuencia repercute exponencialmente sobre la ventilación.

$$\text{DCO}_2 = \text{VT}^2 \times \text{FR}$$

Actualmente, al poder garantizar el Volumen tidal administrado, el aumento de frecuencia condiciona un aumento en la ventilación lo que nos permite disminuir el Volumen Tidal manteniendo una adecuada ventilación. . El respirador mantiene constante el Vt a consta de un aumento en el delta de presión, que ha demostrado no transmitirse a la vía aérea distal (85). Dado que el Vt es el principal responsable del daño pulmonar esta estrategia se postula como protectora del daño inducido por el respirador (86). Por otro lado, el poder garantizar el Vt reduce su variabilidad con lo que la ventilación permanece constante y el riesgo de hiperventilación se minimiza

Tras el desarrollo de estudios preclínicos en el laboratorio por parte de nuestro grupo de investigación, en los se confirmaba la efectividad y seguridad de esta estrategia (85, 86) (77), introdujimos esta modalidad en nuestra unidad en el año 2014. Establecimos un protocolo de manejo en el que se minimiza el V_t aumentando la frecuencia en Hz y se mantiene constante el valor de la DCO_2 . Realizamos un estudio piloto en los primeros pacientes demostrando su factibilidad clínica, consiguiendo una reducción significativa en el V_t administrado: $1,59 \pm 0,36$ ml/kg vs $2,2 \pm 0,44$ ml/kg ; $p < 0,001$) manteniendo, incluso mejorando, la ventilación (77). Tras ello, estandarizamos su uso en la unidad instaurándose como tratamiento de rescate pero con un inicio más precoz que previamente (Ilustración 15).

Los parámetros utilizados al inicio del tratamiento son similares en los 2 periodos (Ilustración 16) realizándose la maniobra de reclutamiento pulmonar estandarizada:

Se programa una PMA inicial 1-2 cm H_2O superior a la de ventilación mecánica convencional (o la misma en caso de escape aéreo) y la misma FiO_2 . Posteriormente, se realizan incrementos progresivos en la PMA, de 1-2 cm H_2O cada 2 minutos, hasta alcanzar la *presión crítica de apertura pulmonar*, definida como la presión necesaria para conseguir un reclutamiento alveolar efectivo, reflejado por el descenso en las necesidades de oxígeno, sin aparición de signos de compromiso cardiocirculatorio. Una vez que es posible disminuir la FiO_2 hasta 0,4 en prematuros o 0,6 en recién nacidos a término, manteniendo una $SatO_2$ preductal de 90-95%, la PMA se disminuirá del mismo modo, 1-2 cm H_2O cada 2 minutos hasta que la $SatO_2$ disminuya por debajo de 90%, definiendo en este punto la *presión crítica de cierre*. Finalmente, se aumentará de nuevo la PMA hasta la presión crítica de apertura pulmonar previamente definida y una vez objetivado la normalización de la $SatO_2$ se fijará la PMA 2 puntos por encima de la presión crítica de cierre. Este último punto es conocido como la *PMA óptima*, la presión de distensión mínima con la que se consigue el reclutamiento de la mayor parte de las unidades alveolares ("*optimal lung volume strategy*"), definido radiológicamente por la aparición de 8-9 espacios intercostales en la radiografía de tórax.

Antes de 2014	Después de 2014
PIP > 18-20 (<1000gr)	PIP > 15 cm H ₂ O < 1.000g
PIP > 20-25 (1000-15000grs)	PIP > 15-17 cm H ₂ O 1.000-1.500 g
PIP > 28 (> 1500)	PIP > 17 cm H ₂ O 1.500-2.000 g
Escape aéreo.	PIP > 20 cm H ₂ O 2.000-3.000 g.
	PIP > 25-30 > 3.000 g
	Escape aéreo

Ilustración 15. Indicaciones de tratamiento de rescate con VAFO antes y después de 2014

<p>Parámetros iniciales:</p> <p>1. Frecuencia:</p> <p>11 Hz si < 1.000 g</p> <p>10 Hz si 1.000-1.500 g</p> <p>9-10 Hz si 1.500-2.000 g</p> <p>8-9 Hz si >2.000 g</p> <p>2. ΔPhf para VThf 1.5 – 2 ml/Kg</p> <p>4. Relación I:E 1:2</p>	<p>↑ Hz + ↓ VThf manteniendo constante la DCO₂</p>
--	---

Ilustración 16 Parámetros iniciales en VAFO.

Una vez que se confirma una adecuada ventilación, la garantía de volumen nos permite mantener constante la DCO₂ disminuyendo el Vt a base de aumentar la frecuencia en Herzios (Ilustración 16). Dado que inicialmente no se contaba con suficiente disponibilidad de dispositivos con capacidad de garantizar el volumen tidal en VAFO no fue hasta finales de 2015 en el que esta estrategia se pudo instaurar de forma sistemática en todos los pacientes.

Ductus arterioso persistente (DAP).

El ductus arterioso es una conexión vascular fetal entre la arteria pulmonar y la aorta que desvía el flujo pulmonar hacia el flujo sistémico intrauterino. Tras el nacimiento el tejido ductal sufre una constricción y obliteración activa. La persistencia del ductus arterioso (DAP) ocurre cuando fracasa el cierre ductal postnatal.

El DAP en recién nacidos prematuros puede tener consecuencias clínicas significativas, particularmente durante la recuperación del síndrome de dificultad respiratoria. Con la mejora de la ventilación y la oxigenación, la resistencia vascular pulmonar disminuye rápidamente, favoreciendo el shunt izquierda-derecha a través del conducto arterioso, aumentando así el flujo sanguíneo pulmonar, que conduce a edema y disminución de la *compliance* pulmonar (87), siendo necesaria una mayor asistencia respiratoria con mayor fracción inspiratoria de oxígeno y presión media en la vía aérea, factores importantes en la patogénesis de la DBP.

Esta asociación con una mayor morbilidad respiratoria derivó en muchas unidades, a un uso generalizado de inhibidores de la ciclooxigenasa y de la ligadura quirúrgica para lograr el cierre ductal, con la expectativa de que el cierre del ductus redujera estas complicaciones. Se han publicado numerosos estudios epidemiológicos que muestran una asociación positiva entre el DAP y la DBP, sin que exista evidencia suficiente que demuestre un papel causal del DAP en el desarrollo de DBP. La evidencia actual demuestra que el uso precoz, rutinario de tratamiento (médico o quirúrgico) para inducir el cierre del ductus en las primeras dos semanas de vida no mejora el pronóstico a largo plazo (nivel de evidencia 1A) (88).

El papel del tratamiento médico selectivo para inducir el cierre ductal en pacientes con DAP con o sin clínica sigue siendo controvertido ya que no hay evidencia de que mejore el pronóstico a largo plazo.

La estrategia habitual y adoptada en nuestro centro es iniciar tratamiento médico con ibuprofeno en los pacientes con DAP significativo (definido por ecocardiografía) y que cumplen criterios clínicos de DAP moderado-severo (necesidad de ventilación invasiva o fármacos inotrópicos).

En caso de persistir abierto y el paciente conectado a ventilación mecánica se administrará un 2º ciclo de ibuprofeno reservando la cirugía para los casos de fracaso de respuesta con necesidad de asistencia respiratoria invasiva. En nuestro centro desde el año 2013 se realiza el cierre percutáneo del DAP en los pacientes con peso mayor de 1000grs y tamaño adecuado del DAP.

Crecimiento postnatal

Los pacientes prematuros tienen un riesgo adicional de restricción del crecimiento postnatal debido a las dificultades en conseguir una nutrición adecuada. A pesar de los avances en la nutrición enteral y parenteral, el 55% de los prematuros menores de 27 semanas tienen un percentil menor de 10 a las 36 semanas de edad postmenstrual (32, 89). El fallo en el crecimiento postnatal influye en el riesgo DBP lo que sugiere la importancia de una nutrición adecuada en la primera semana de vida (30, 90). La evidencia de los estudios sugiere que el establecimiento de unos aportes enterales óptimos comparado con la nutrición parenteral disminuye el riesgo de desarrollar DBP (91). Estudios recientes muestran una reducción en la incidencia de DBP en pacientes alimentados con lactancia materna de su propia madre comparado con leche pasteurizada de banco (92) aunque ésta es superior a la leche artificial (93). La leche materna mejora también la evolución respiratoria de los pacientes con DBP (94).

En nuestro centro desde el año 2012 contamos con preparados de solución con aminoácidos para administrar a los pacientes prematuros al nacimiento iniciando nutrición parenteral en las primeras 24 horas de vida. Se inicia de forma protocolizada nutrición enteral trófica desde el primer día de vida incentivando la alimentación con lactancia materna. Se han realizado diferentes programas de trabajo diseñados para

fomentar el contacto piel con piel, el cuidado canguro y la lactancia materna precoz con leche de su propia madre.

Cafeína:

El tratamiento precoz con cafeína utilizado inicialmente como profilaxis de las pausas de apnea del paciente prematuro ha sido el único fármaco que ha mostrado una reducción significativa en la incidencia de Displasia Broncopulmonar y un mejor neurodesarrollo de los pacientes (95) (96). El mecanismo por el cual reduce la incidencia de DBP no está claro. Un estudio reciente muestra que la cafeína reduce el daño pulmonar inducido por la hiperoxia mediante la atenuación del estrés a nivel del retículo endoplasmático en crías de ratas (97).

Se ha visto también una reducción en la necesidad de cierre quirúrgico de DAP y una menor duración de la necesidad de soporte respiratorio (95) .

En el último meta-análisis publicado recientemente, la cafeína no disminuye la incidencia de DBP pese a que sí mejora la función respiratoria a corto plazo (98), existiendo todavía cierta incertidumbre en cuanto a la dosis óptima y momento de administración (99).

En nuestro centro disponemos de la fórmula de cafeína para su administración intravenosa desde Enero de 2013 por lo que se administra en las primeras 24hs de vida en todos los pacientes menores de 32 semanas. Previamente se utilizaba eufilina iv, cambiando a cafeína oral cuando el paciente iniciaba nutrición enteral.

Corticoides postnatales.

Otro de los fármacos ampliamente utilizados para el tratamiento y prevención de la DBP han sido los corticoides postnatales, que actúan reduciendo la inflamación con una mejoría significativa en la función pulmonar (100, 101). Se utilizaron ampliamente en los años 90, hasta que se demostró la relación entre el tratamiento con

dexametasona en la primera semana de vida y un aumento significativo en la incidencia de Parálisis Cerebral. Actualmente, por tanto, su uso se ha restringido a pacientes con una dificultad respiratoria severa, pasada la primera semana de vida que precisan asistencia respiratoria en ventilación mecánica invasiva con parámetros respiratorios y necesidades de oxígeno altas. Esto es debido a que tanto la dependencia de ventilación mecánica, como el desarrollo de DBP, especialmente las formas graves, son claros factores de riesgo para el desarrollo de secuelas neurológicas. Se considera por tanto, que el tratamiento con corticoides postnatales, al mejorar la función pulmonar, mejora el pronóstico a largo plazo en este grupo de pacientes con un riesgo alto de desarrollar Displasia Broncopulmonar. Se ha visto cómo los pacientes con un riesgo mayor del 65% de desarrollar DBP, se benefician del tratamiento con corticoides postnatales (102), correspondiendo generalmente a pacientes extremadamente prematuros con una gran afectación pulmonar que condiciona la dependencia de ventilación mecánica pasada la primera-segunda semana de vida.

Los corticoides más estudiados son la dexametasona y la hidrocortisona. La hidrocortisona no se ha asociado a morbilidad neurológica, incluso administrada en la primera semana de vida (103) (104) (105) (106), sin embargo, es menos eficaz que la dexametasona en la reducción de la DBP (107). Un estudio reciente ha demostrado un aumento en la Supervivencia Libre de DBP (SL-DBP) en un grupo seleccionado de pacientes, administrada de forma profiláctica en la primera semana de vida (108). Sin embargo, no ha mejorado la situación respiratoria a los 2 años estando pendiente la evaluación a largo plazo con pruebas de función pulmonar.

Un meta-análisis reciente sobre el uso de corticoides postnatales concluye que aún no hay suficiente evidencia para recomendar o revocar su uso (109). La realidad es que las recomendaciones del tratamiento con corticoides para la prevención/tratamiento de la DBP han variado en los últimos años de un uso extremadamente restringido y pasadas las 36 semanas de edad postmenstrual (110, 111) a un uso prudente, soportado por la evidencia actual tanto de los beneficios como de los efectos adversos de los corticoides,

reservando su uso para los pacientes que pasada la primera-segunda semana de vida no pueden ser destetados de la ventilación mecánica invasiva (112).

En cuanto al corticoide a utilizar también han ido variando las recomendaciones en los últimos años, en Septiembre de 2017 el corticoide recomendado por el *UpToDate*[†] era la hidrocortisona (111), siendo actualmente la dexametasona (113).

En nuestra unidad el tratamiento con corticoides prenatales está limitado a situaciones de extrema gravedad, en pacientes dependientes de ventilación mecánica que requieren tanto de asistencia elevada como de suplementos altos de oxígeno. Hasta finales de 2015 se usaba exclusivamente pasadas las 3-4 semanas de vida en situación muy concretas sustituyendo en el año 2014 la dexamentasona por hidrocortisona. La pauta de administración utilizada inicialmente fue la administración de una dosis total de 72mgr/kg en 22 días (114), basada en un estudio multicéntrico que debido a las dificultades con el reclutamiento de pacientes no ha publicado sus resultados hasta Enero de 2019, sin encontrar diferencias significativas en la Supervivencia Libre de DBP (SL-DBP) comparado con placebo (115). Tras su implementación en nuestra centro se evaluó la evolución respiratoria y neurológica de los pacientes tratados con esta pauta de hidrocortisona desde Enero 2014 a Diciembre de 2015 comparándolos con una cohorte similar sin encontrar efectos negativos en el neurodesarrollo a los 2 años (116). En el año 2016 basándonos en los resultados prometedores de varios estudios randomizados (108) decidimos ampliar el uso de hidrocortisona con un protocolo de inicio de tratamiento más precoz, en los pacientes menores de 28 semanas dependientes de ventilación mecánica pasada la primera semana de vida y se disminuyó la dosis total administrada a 17mgr/kg en una semana.

[†] Recurso de conocimientos médicos con información basada en la evidencia y actualizado de forma continua.

Óxido nítrico

El óxido nítrico (NO) es un vasodilatador selectivo pulmonar que se postuló que podría favorecer el crecimiento vascular en pacientes prematuros y disminuir la incidencia de Displasia Broncopulmonar. Sin embargo, en los estudios clínicos aleatorizados, no se encontraron diferencias significativas en la incidencia de muerte o DBP comparado con placebo de forma global, pudiendo ser beneficioso en grupos seleccionados de pacientes (117).

Actualmente su uso en prematuros está restringido al tratamiento de la hipoxemia refractaria en el síndrome de distrés respiratorio o a los casos de Displasia Broncopulmonar con HTP constatada ecográficamente.

En nuestro centro el uso de NO está restringido a los casos de hipoxemia severa refractaria tras un adecuado reclutamiento y estabilización hemodinámica con evidencia ecocardiográfica de ausencia de cardiopatía congénita y ante la presencia de signos directos o indirectos de Hipertensión pulmonar. La dosis habitual inicial es de 5 ppm con una reducción rápida en la dosis hasta la mínima eficaz o retirada en 1 hora si no hay respuesta.

1.4 Morbilidad y seguimiento a largo plazo.

La displasia broncopulmonar se asocia con una importante morbilidad derivada de la afectación respiratoria asociándose también a una mayor morbilidad en el neurodesarrollo. Esto es debido a una mayor frecuencia de aparición de lesiones neurológicas durante el periodo neonatal agravadas por la hospitalización prolongada y las exacerbaciones respiratorias

1.4.1 Morbilidad respiratoria

La patología respiratoria a largo plazo supone la morbilidad más frecuente del paciente prematuro siendo especialmente evidente en el paciente con Displasia Broncopulmonar (118).

En los estudios que evalúan la función respiratoria de los pacientes prematuros objetivan alteraciones en la misma incluso en los pacientes sin DBP. En los pacientes con DBP con seguimiento a largo plazo se pone de manifiesto que estas alteraciones persisten en el tiempo con incluso un deterioro de la función respiratoria en la edad escolar y adolescencia con diferencias significativas en función de la severidad de la DBP establecida a las 36 semanas de Edad postmenstrual (119-121). .

Los pacientes prematuros tienen también una susceptibilidad aumentada a las infecciones que persiste durante la infancia (122). En los pacientes con DBP tipo 3 (grave), las infecciones comunes pueden provocar importante morbilidad y ser incluso causantes de mortalidad. Tanto los estudios epidemiológicos como los estudios en animales demuestran que la DBP aumenta el daño inducido por la infección viral como resultado de una alteración en las vías responsables de la inmunoregulación inflamatoria (123) (124).

La evolución a largo plazo de los pacientes con DBP difiere en función del fenotipo predominante y de la asociación de otras patologías o exposición posterior a agentes nocivos (Ilustración 17)

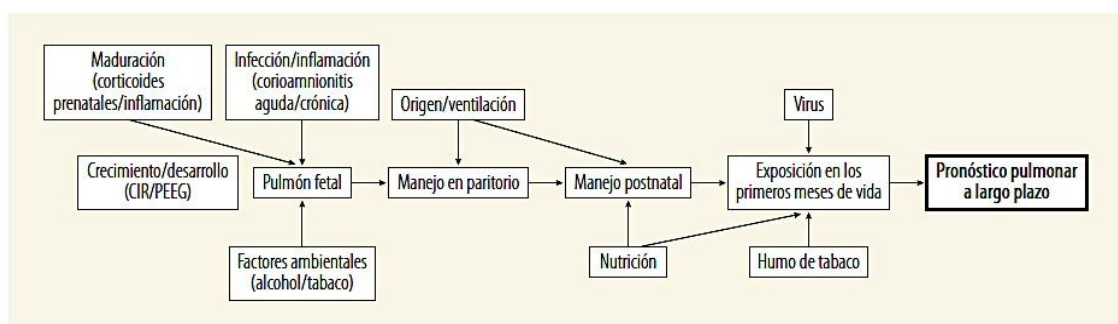


Ilustración 17 Esquema de factores perinatales y exposiciones durante los primeros años de vida que afectan al desarrollo y función pulmonar.(125) (Adaptado de: Jobe et al. The Newborn Lung: Neonatology Questions and Controversies. Philadelphia: Elsevier; 2012. p. 57-89).

- **Alteración del desarrollo alveolar.** La mayor parte de la alveolización pulmonar ocurre en los 2 primeros años, de ahí que la mayoría de los pacientes pueden destetarse del soporte respiratorio en los primeros 12 meses de edad. En los pacientes con DBP este crecimiento y normalización del volumen alveolar se produce a expensas de un aumento de tamaño de los alveolos, más que de un aumento del número de los mismos. Existe una limitación en la reserva pulmonar que se pone de manifiesto en las pruebas de esfuerzo. Las infecciones respiratorias, las micro aspiraciones por reflujo gastroesofágico o la exposición a agentes nocivos puede limitar el crecimiento pulmonar empeorando la evolución a largo plazo (126).
- **Alteración en el desarrollo vascular.** El componente vascular consta de un componente reactivo, que puede ser susceptible de tratamiento con vasodilatadores pulmonares y un componente fijo, secundario a un árbol vascular infra desarrollado. Un 17-43% de los pacientes con DBP se diagnostican de Hipertensión Pulmonar asociándose a un peor pronóstico. Aunque los signos de Hipertensión pulmonar desaparezcan en la edad escolar, en muchos de estos pacientes persiste una disfunción ventricular subclínica.

Es importante un adecuado seguimiento de estos pacientes que permita ajustar adecuadamente el tratamiento en situaciones susceptibles de desencadenar crisis de hipertensión pulmonar como la inducción anestésica y las infecciones respiratorias

- **La patología pulmonar obstructiva,** relacionada con el daño estructural de la vía aérea. Se manifiesta clínicamente de forma similar al asma y contrariamente a la patología alveolar es más difícil que se resuelva a lo largo de la infancia. Tiene un componente fijo, secundario a cambios estructurales (lo que da lugar a un cuadro de asma refractario) y un componente inflamatorio reactivo que si puede responder al tratamiento habitual del asma con broncodilatadores y corticoides inhalados. En general el componente de daño estructural predomina sobre el inflamatorio de ahí la escasa eficacia de estas terapias recomendándose la evaluación de la respuesta

mediante espirometría para limitar el tratamiento a los casos en que se evidencie una mejoría.

Es frecuente también la patología estructural de la vía respiratoria de mayor tamaño con el desarrollo de traqueo y broncomalacia responsables de episodios de apnea obstructiva, con hipoxemia brusca y obstrucción al flujo de aire en relación con el llanto o la agitación.

Esta sintomatología obstructiva puede empeorar con el tiempo sobre todo con la exposición nuevamente a factores ambientales como el humo de tabaco o la polución y las infecciones respiratorias asociándose a un aumento de prevalencia o a un desarrollo precoz de enfermedad pulmonar obstructiva crónica del adulto.

La evolución de la función pulmonar en la vida adulta de las formas actuales de DBP “nueva DBP”, en las que el componente de daño de la vía aérea estructural es menos intenso y predomina la interrupción y simplificación del desarrollo está aún por determinar. Se ha evidenciado como los pacientes con DBP muestran anomalías estructurales en el parénquima pulmonar (127) (128), alteraciones en las pruebas de función pulmonar mostrando además un deterioro de la misma al llegar a la edad adulta (129, 130). A nivel clínico se han descrito patrones distintos en cuanto a la evolución sintomática que difieren en la incidencia de algunos factores prenatales, lo que apoya también la existencia de diferencias clínicas entre los distintos fenotipos de esta patología (131). Los pacientes con DBP presentan menor tolerancia al ejercicio, con aparición precoz de signos de fatiga y malestar en extremidades, de forma muy similar a los hallazgos que se encuentran en los pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (132) (128) (133). Es más, los estudios longitudinales muestran una reducción significativa en el pico máximo de función pulmonar a los 25 años de edad, siendo uno de los factores de riesgo más importantes para el desarrollo de enfermedad pulmonar crónica en la vida adulta (134) (Ilustración 18).

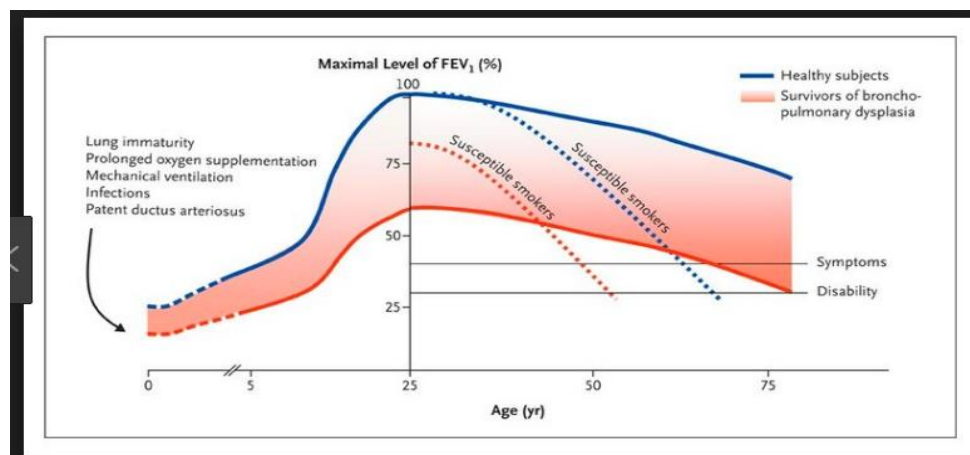


Ilustración 18. Evolución longitudinal de la función pulmonar en pacientes con DBP. Con permiso de Baraldi, E. and M. Filippone (2007). "Chronic lung disease after premature birth." N Engl J Med 357(19): 1946-1955.

1.4.2 Morbilidad neurológica.

Diferentes estudios muestran una correlación entre la DBP y alteraciones en el neurodesarrollo que se relacionan además con el grado de Displasia Broncopulmonar siendo los pacientes con displasia grave los que asocian mayor deterioro neurológico (135-137) (138). A la hora de interpretar esta asociación hay que tener en cuenta los múltiples factores que afectan al neurodesarrollo.

En nuestro centro contamos con un protocolo de valoración y tratamiento rehabilitador durante el ingreso y tras el alta hospitalaria de todos los pacientes menores de 32 semanas. Se realiza cribado sistemático y un seguimiento protocolizado por los servicios de Oftalmología y ORL para descartar déficits sensoriales. Los pacientes con diagnóstico de DBP grado 2-3 son evaluados previo al alta por el servicio de Neumología Pediátrica con seguimiento ambulatorio en consulta. Se administra al menos 1 dosis de Palivizumab 72 horas antes del alta en época epidémica administrándose también en todos los menores de 32 semanas con menos de 6 meses al inicio de la estación epidémica.

De forma esquemática los **principales cambios en el manejo respiratorio** introducidos en este periodo son:

- Protocolización del soporte respiratorio no invasivo (CPAPn y VMNI sincronizada) incrementando su uso.
- Modificación de la técnica de administración de surfactante a una menos invasiva evitando la intubación.
- Protocolización del uso de VAFO con un uso mas precoz y una estrategia de manejo diferente como medida de protección pulmonar.
- Modificación de los rangos de saturación diana según las recomendaciones actuales.
- Protocolización del uso de corticoides postnatales.

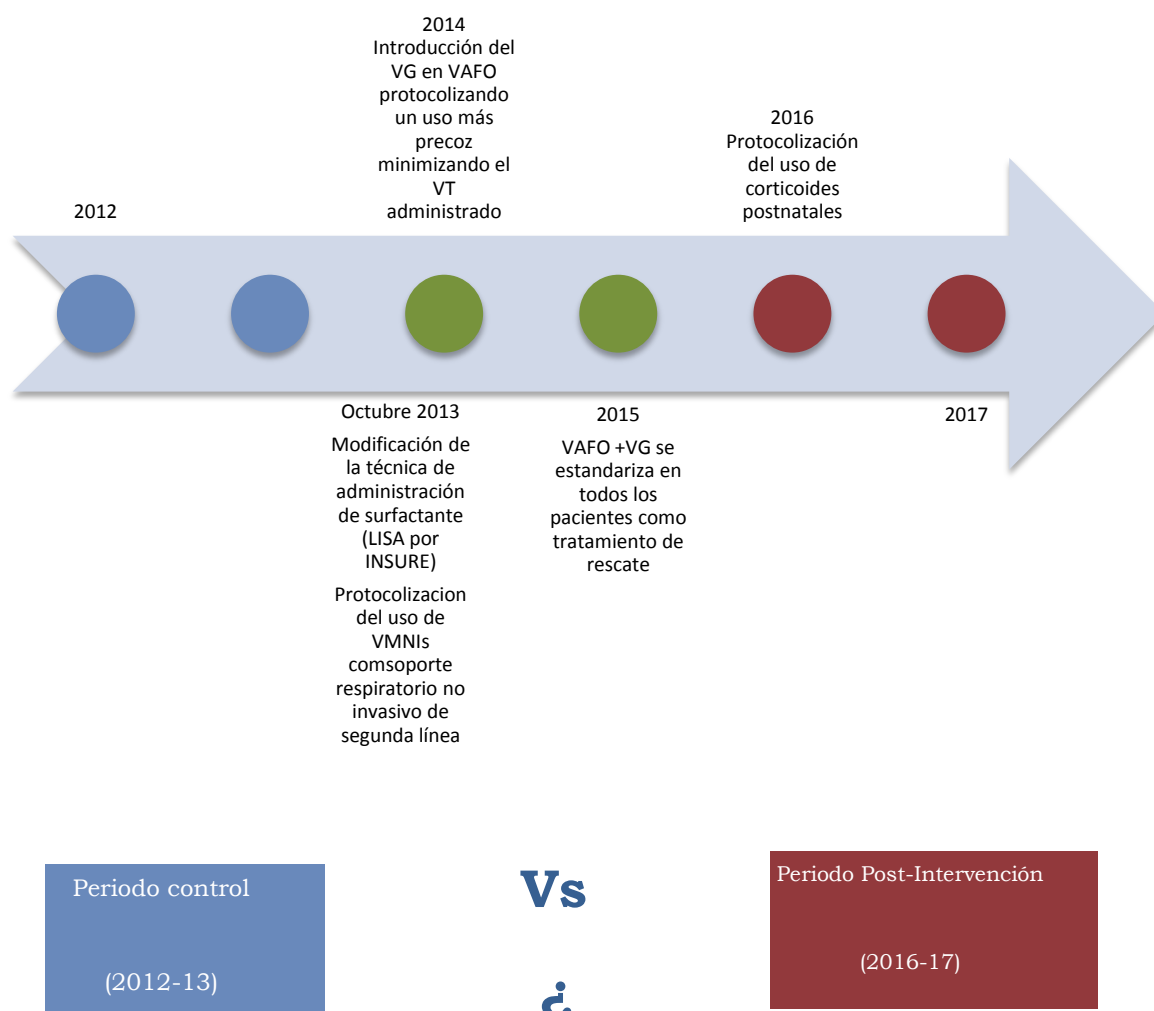


Ilustración 19 Representación esquemática de los cambios introducidos en el manejo respiratorio del paciente prematuro. Ver también PROTOCOLO DE MANEJO RESPIRATORIO (ANEXO 1)

Por otro lado se ha seguido avanzando en el cuidado del paciente inmaduro perfeccionando e intensificando estrategias introducidas previamente como:

- Protocolos y jornadas informativas de prevención de infecciones nosocomiales.
- Protocolización y intensificación de los programas de rehabilitación hospitalaria.
- Programas para fomentar los cuidados piel con piel y la lactancia materna con formación de todo el personal.
- Programas de formación y capacitación de los padres fomentando su implicación en los cuidados durante la hospitalización.
- Programas de manejo del dolor y utilización de analgesia no farmacológica.

JUSTIFICACIÓN,
OBJETIVOS E
HIPÓTESIS

2 Justificación

La displasia Broncopulmonar es una patología de incidencia creciente con importante repercusión a largo plazo. Es por tanto fundamental adoptar las medidas necesarias encaminadas a reducir su incidencia y severidad siendo la disminución del daño inducido por el respirador uno de los factores claves en la prevención de esta patología.

En nuestro centro hemos ido modificando la estrategia de manejo respiratorio del paciente prematuro, acorde a la evidencia existente y a los resultados de los estudios tanto experimentales como de factibilidad clínica realizados por nuestro grupo de investigación.

Consideramos de suma relevancia la evaluación y análisis del impacto que tienen estas modificaciones en nuestra población, analizando la eficacia tanto en su implantación como su repercusión sobre la incidencia de Displasia Broncopulmonar. Este conocimiento nos va a permitir perfeccionar aún mas el manejo de nuestros pacientes con el objetivo fundamental de mejorar su calidad de vida.

3 Objetivos

Objetivo Principal: Evaluar la repercusión de los cambios establecidos en el manejo respiratorio del paciente prematuro sobre la incidencia y severidad de los casos de Displasia Broncopulmonar (diagnóstico a las 36 semanas de Edad Post menstrual) en nuestra población. Consideraremos de forma conjunta la mortalidad o desarrollo de Displasia Broncopulmonar 2-3 (moderada-severa) como variable mas objetiva (Supervivencia Libre de Displasia Broncopulmonar 2-3; SL-BPD 2-3).

Objetivos específicos:

- Analizar el manejo respiratorio utilizado de los pacientes menores de 32 semanas de gestación al nacimiento ingresados en nuestro centro durante el periodo de estudio 2012-2017, comparando el periodo previo a la introducción de las modificaciones (2012-13) con el periodo posterior (2016-17).
- Analizar la exposición a ventilación mecánica invasiva durante la hospitalización en periodo de estudio comparando el periodo previo a la introducción de los cambios (2012-13) con el periodo posterior (2016-17).
- Evaluar la incidencia de Muerte o Displasia Broncopulmonar 2-3 en los pacientes menores de 32 semanas de gestación durante el periodo de estudio comparando el periodo previo a la introducción de las modificaciones (2012-13) con el periodo posterior (2016-17).
- Comparar la Incidencia de muerte o DBP 2-3 seleccionando los pacientes que precisan ventilación mecánica invasiva durante su hospitalización entre el periodo 2012-13 y el periodo 2016-17.
- Evaluar la incidencia en nuestra población de las distintas variables consideradas en la literatura como factores de riesgo de desarrollar DBP, así como su impacto sobre la morbilidad respiratoria, el desarrollo de Displasia Broncopulmonar y la mortalidad en nuestra población.
- Analizar la correlación entre el diagnóstico de Displasia Broncopulmonar con la morbilidad respiratoria y neurológica a los 24 meses de edad postmenstrual.

4 Hipótesis

Hipótesis conceptual: Las estrategias de manejo respiratorio encaminadas a reducir el daño inducido por el respirador en el paciente prematuro disminuyen la incidencia de Displasia Broncopulmonar.

Hipótesis operativa: Los cambios establecidos en el manejo respiratorio del paciente prematuro en los últimos años en nuestra población han reducido de forma significativa la incidencia de muerte o Displasia broncopulmonar 2-3 (moderada-severa).

Hipótesis nula: Los cambios en el manejo respiratorio del paciente prematuro no se traducen en una modificación en la incidencia de muerte o displasia broncopulmonar 2-3.

Hipótesis alternativa: Los cambios en el manejo respiratorio del paciente prematuro se traducen en un aumento en la incidencia de muerte o displasia broncopulmonar 2-3.

MATERIAL Y
MÉTODOS

5 Material y métodos.

5.1 Diseño del estudio.

5.1.1 Criterios de Inclusión.

Pacientes nacidos con menos de 32 semanas de edad gestacional que ingresan tras el nacimiento en el Servicio de Neonatología del Hospital General Universitario Gregorio Marañón de Madrid. Se han incluido también los pacientes nacidos en otros centros de la misma comunidad y trasladados en las primeras 6 horas de edad.

5.1.2 Criterios de Exclusión.

Pacientes fallecidos en sala de partos o en las primeras 6 horas de edad sin realizarse medidas de soporte intensivo.

Recién nacidos con malformaciones congénitas.

Anomalías cromosómicas

Pacientes nacidos en otros centros y trasladados pasadas las primeras 6 horas de edad.

5.1.3 Método

Se trata de un estudio Prospectivo, Observacional realizándose la recogida de datos perinatales así como la evolución respiratoria de todos los pacientes nacidos con menos de 32 semanas de gestación ingresados en nuestra unidad tras el nacimiento o trasladados desde otros centros en las primeras 6 horas desde el nacimiento de forma prospectiva desde el año 2013. Los datos referentes a los pacientes nacidos en el año 2012 se han recogido de forma retrospectiva.

Para este estudio se han incluido todos los pacientes menores de 32 semanas de gestación nacidos en el periodo comprendido entre el 1 de Enero de 2012 y el 31 de Diciembre de 2017 que cumplieran los criterios de inclusión. Se han recogido todas las variables relacionadas con el desarrollo de Displasia Broncopulmonar así como la estrategia de manejo respiratorio recibida. Los datos han sido extraídos de la historia clínica durante su hospitalización así como de la consulta de seguimiento realizada a los 24 meses de edad postmenstrual para evaluar su situación respiratoria y neurológica. Dado que los cambios en el manejo respiratorio se han introducido durante los años 2014 y 2015 se ha comparado el periodo anterior 2012-13 con el periodo 2016-17.

Se ha analizado el impacto de los factores perinatales relacionados con el desarrollo de DBP en nuestra población y su incidencia en los 2 periodos de estudio, ajustando el análisis comparativo con los factores de riesgo implicados en nuestra muestra.

Con el objetivo de evaluar la relación entre el diagnóstico de displasia broncopulmonar moderada-severa y la evolución respiratoria de nuestros pacientes se ha analizado la necesidad de hospitalización por patología respiratoria y la necesidad de tratamiento de mantenimiento debida a patología pulmonar en el periodo comprendido del alta hospitalaria a los 24 meses de edad postmenstrual.

Igualmente se han analizado los resultados de la escala del neurodesarrollo realizada a esta edad.

5.2 Formulario de datos

5.2.1 Variables demográficas.

Edad gestacional: definida en semanas y días de amenorrea. En los casos en los que no se disponía de ese dato por no control del embarazo, se utilizó la ecografía realizada a la madre al ingreso y/o antes del parto.

Peso al nacimiento, (en gramos)

Sexo.

5.2.2 Variables prenatales

Causa de parto: Reflejada en la Historia Obstétrica materna. Se agrupó posteriormente en causa de parto de “etiología vascular”: Pre eclampsia, Síndrome de Hellp; Crecimiento intrauterino retardado, Trasfusión feto-fetal; Prolapso de cordón; Desprendimiento de placenta y Hemorragias, y causa de parto de posible “etiología Infecciosa”: Bolsa rota, parto espontáneo y coriamnionitis clínica.

Corioamnionitis clínica: Criterios diagnósticos:

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/mm³)

2.4 Irritabilidad uterina (definida como dolor a la palpación abdominal y/o dinámica)

2.5 Leucorrea vaginal maloliente

Administración de corticoides prenatales:

- Ciclo completo de corticoides: dos dosis de corticoides administradas a la madre (celestone 24mgr totales) entre 24 horas y 7 días antes del parto. En caso de que pasen más de 7 días debe constar una dosis de recuerdo previo al parto para considerar ciclo completo.
- Ciclo parcial o incompleto de corticoides: se ha administrado alguna dosis pero no se ha completado la pauta correctamente o en el momento del parto han pasado más de siete días desde su administración.

Ecografía fetal patológica:

Se ha considerado ecografía patológica en los casos de CIR o bajo peso para edad gestacional así como Rotura prematura de membranas con oligoamnios severo de más de 3 semanas de evolución.

Crecimiento intrauterino retardado (CIR):

- Peso fetal estimado por ecografía por debajo de percentil 3 para la edad gestacional y sexo independientemente de la presencia de alteración hemodinámica en el doppler.
- Peso fetal estimado por ecografía entre el percentil 3 y 10 para la edad gestacional y sexo asociada a una o más de las siguientes alteraciones en la evaluación hemodinámica del doppler:
- Índice de pulsatilidad del doppler en arteria umbilical por encima de percentil 95 para la edad gestacional y/o
- IP medio doppler de las arterias uterinas por encima de percentil 95 y/o
- Doppler de la arteria cerebral y/o índice cerebro placentario (ICP) por debajo del percentil 5 para la edad.

Bajo peso para edad gestacional: Peso fetal estimado por ecografía entre percentil 3 y 10 para la edad gestacional y sexo con evaluación doppler normal.

Oligohidramnios severo: Definido como un índice de líquido amniótico menor de 5.

Análisis Histológico de la placenta:

Con el objetivo de contar con un dato más objetivo sobre las posibles causas desencadenantes del parto prematuro y la situación del feto intrauterino se ha recogido de la Historia Clínica Materna los resultados del análisis histológico de la placenta. A la hora de clasificar los resultados de la anatomía patológica se han utilizado los criterios de Redline (139) agrupando los hallazgos encontrados en 5 categorías (tabla 3)

	Hipoplasia vellositaria	
	Zonas de Infarto > 10%	
	Signos de isquemia crónica	
	Angioesclerosis	
	Hematoma	
	Necrosis	
	Inmadurez villositaria	
	Cambios senescentes	
Placenta con patología vascular	Corioangiosis	
	Placenta ácreta	
	Edema	
	Signos involutivos	
	Melanoma	
	Hipertrófica	
	Coriangioma	
	Congestión vascular	
	Depósitos fibrina	
	Placenta hipotrófica	
	Necrobiosis	
	Placenta con patología inflamatoria	Coriamnionitis
		Corioamnionitis y funisitis
Placenta normal		
Placenta mixta	Datos correspondientes a patología vascular e inflamatoria	

Tabla 2 Clasificación de la Histología placentaria. Adaptado de Redline. Classification of placental lesions. Am J Obstet Gynec 2015.

5.2.3 Variables postnatales analizadas.

Reanimación inicial paritorio: Necesidad de intubación en sala de partos.

Necesidad de ventilación mecánica (VM) en las primeras 2 horas de edad postnatal.

Índice de CRIB: ⁽¹¹³⁾ El índice de CRIB se utiliza como indicador pronóstico de mortalidad en pacientes prematuros menores de 32 semanas de gestación y con un peso menor de 1500 gramos al nacer.

Este índice se compone de las siguientes variables: edad gestacional, peso al nacimiento, exceso de bases, malformaciones congénitas, fracción de oxígeno inspirada (FiO₂) mínima y máxima a las 12 horas de vida.

Necesidad de administrar surfactante pulmonar: Se administra vía endotraqueal por lo que inicialmente requería que los pacientes fuesen intubados y conectados a ventilación mecánica al menos durante su administración. En el año 2014 se implantó su administración en pacientes en ventilación espontánea sin necesidad de conexión a

ventilación mecánica. Los criterios de administración no han cambiado durante el periodo de estudio: necesidades de oxígeno por encima del 30% en ventilación espontánea soportada con presión no invasiva continua o discontinua y administración sistemática en todos los pacientes prematuros que precisan intubación por su patología respiratoria.

Técnica de administración: Considerándose en los pacientes en los que se administra con más de 1 hora de VM: Intubados. Si se realiza mediante intubación y conexión a ventilación mecánica menos de 1 hora se consideró INSURE y en los casos en que se administró mediante técnica no invasiva manteniéndose el paciente en ventilación espontánea soportada con presión no invasiva durante su administración se consideró LISA.

Nº de dosis de surfactante administradas: Los criterios de administración de una segunda dosis de surfactante no han variado durante el periodo de estudio estando indicada cuando el paciente presenta necesidades de oxígeno por encima del 40% en los primeros 3 días de edad. Se ha recogido el número de dosis administradas.

Edad en administración primera dosis: En horas

Necesidad de Ventilación Mecánica en los primeros 3 días de tras el nacimiento.

Tiempo de Ventilación mecánica en los primeros 3 días de edad postnatal: En horas.

Asistencia Respiratoria a los 3 día de edad postnatal: Se valoró el tipo de soporte respiratorio necesario al tercer día desde el nacimiento clasificándose en: sin necesidad de soporte respiratorio, gafas nasales, CPAP, ventilación mecánica convencional y ventilación mecánica de alta frecuencia oscilatoria (VAFO).

Neumotórax: El neumotórax se ha definido como la presencia de aire en el espacio pleural que despega las superficies serosas del pulmón provocando un colapso

pulmonar y disminuyendo la capacidad ventilatoria. Hemos considerado tanto el neumotórax a tensión como el enfisema intersticial.

Tiempo de ventilación mecánica pasados los primeros 3 días desde el nacimiento: en horas.

Afectación neurológica ecográfica:

- Hemorragia intraventricular (HIV) grave: grado III-IV según la clasificación L.A. Papile(140).
- Leucomalacia periventricular persistente (micro o macroquística) según la clasificación de L. de Vries et al. (141)
- Otras afectaciones neurológicas severas: Hemorragia o infarto cerebeloso.

Necesidad de inotrópicos durante su hospitalización.

Sepsis o bacteriemia nosocomial Definida por un hemocultivo positivo o por clínica y analítica sugestiva con decisión clínica de tratar con antibióticos durante al menos 7 días a pesar de la ausencia de cultivos positivos.

Ductus Arterioso Persistente (DAP) Evidenciado por ecocardiografía y considerándose únicamente los casos con repercusión hemodinámica con indicación de tratamiento.

Necesidad de intervención quirúrgica para el cierre de DAP

Necesidad de cierre percutáneo de DAP

Corticoides postnatales: Se ha recogido tanto el tipo de corticoide administrado, la dosis total así como su indicación, bien como tratamiento de DBP o como tratamiento de la hipotensión refractaria

Oxigenoterapia al alta: se ha valorado la necesidad de oxígeno domiciliario tras el alta.

Éxito: Se ha recogido la mortalidad tanto durante su hospitalización como durante el seguimiento. El análisis de la mortalidad es uno de los objetivos de este estudio y se

ha tenido en cuenta a la hora de evaluar variables indicativas de morbilidad ya que están condicionadas por la mortalidad, de ahí el análisis de la variable supervivencia libre de displasia Broncopulmonar al alta hospitalaria al ser un parámetro más objetivo.

VARIABLE OBJETIVO : Supervivencia Libre de Displasia Broncopulmonar moderada-severa (SL-DBP 2-3).

Displasia Broncopulmonar: Se define como la necesidad de Oxígeno durante $> 21\%$ durante más de 28 días. Con una graduación de su severidad según la situación a las 36 semanas de EPM en:

- DBP tipo 1 (leve): respira aire ambiente
- DBP tipo 2 (moderada): $FiO_2 < 0,30$.
- DBP tipo 3 (severa): $FiO_2 \geq 0,30$ y/o CPAP alto flujo o VM

En caso de dependencia de oxígeno menor de 30% se confirmara dicha necesidad con la realización del test de reducción de oxígeno (definición fisiológica) (9)

La instauración de la realización del test de reducción de oxígeno es de suma importancia para la correcta graduación del grado de DBP en pacientes con necesidad de oxígeno $<30\%$ a las 36 semanas de edad postmenstrual. En nuestro centro la realización de este test es sistemática desde el año 2015. Previamente no se realizaba en todos los pacientes por lo que la graduación del grado de Displasia Broncopulmonar para este estudio en estos casos se ha realizado en función de los datos disponibles en la historia clínica considerando como displasia moderada si el paciente precisaba de oxígeno suplementario de forma continua pasadas las 36 semanas de edad postmenstrual y leve si la administración de oxígeno era intermitente o se retiraba definitivamente antes de las 37 semanas de Edad postmenstrual.

Variables tras el alta Hospitalaria:

Ingresos de Causa respiratoria: Todos los pacientes menores de 32 semanas son seguidos en la consulta de neonatología con una periodicidad de 3-6 meses donde se recogen datos de su evolución y situación clínica. En todas las consultas se investiga la necesidad de ingreso tanto en el propio centro como en otros y se especifican las causas de dicho ingreso. Se ha recogido de la Historia Clínica el número de ingresos de causa respiratoria en los primeros 24 meses de edad postmenstrual.

Necesidad de tratamiento respiratorio de mantenimiento: Se han recogido igualmente de las anotaciones de la consulta de seguimiento tanto de la de neonatología como de neumología en el caso de que se realice seguimiento en esta consulta. Se ha considerado tratamiento de mantenimiento la pauta de aerosoles de budesonida u otros corticoides inhalados durante los meses de invierno así como el tratamiento con montelukast ya que son las terapias pautadas más frecuentemente en nuestro centro.

Puntuación escala test de Brunet-Lézine: Todos los pacientes menores de 32 semanas son remitidos desde la consulta de neonatología a Psicología para realización de una valoración del neurodesarrollo a los 24 meses de edad postmenstrual. En nuestro centro hasta la fecha se realiza el test de Brunet-Lézine. Esta escala consta de 150 ítems que están agrupados en torno a las cuatro áreas siguientes: Postura (control postural o motricidad general), Coordinación (coordinación psicomotora), Lenguaje (comprensión y expresión) y Sociabilidad (relaciones sociales). La puntuación de los ítems es binaria (1/0) según si la adquisición evaluada está lograda o no. A partir de la suma de los ítems se obtiene la edad de desarrollo (ED). El resultado de dividir la edad de desarrollo por la edad postmenstrual es el cociente de desarrollo (CD). Este cálculo se practica tanto para el conjunto de ítems de la escala (cociente de desarrollo global) como para cada una de las áreas (cocientes de desarrollo parciales).

Hemos considerado el valor del cociente global del desarrollo menor de 85 como límite de la normalidad, ya que es una desviación estándar por debajo del desarrollo esperado para su edad.

Hemos recogido también la presencia de alteraciones neurosensoriales, considerando un déficit auditivo menor de 40dB y déficit visual la ceguera uni o bilateral.

Se han revisado las anotaciones de las consultas recogiendo la necesidad de ingreso hospitalario por causa respiratoria en los primeros 24 meses de edad postmenstrual contando a partir del alta domiciliaria tras el nacimiento. Hemos recogido también la necesidad de tratamiento respiratorio de mantenimiento como parámetro indicativo de una mayor gravedad o mayor número de procesos respiratorios aunque no precisen ingreso. Los datos se han investigado tanto de las anotaciones de la consulta de neonatología como de la de neumología en los casos en que se realiza también seguimiento en esta consulta. En caso de no acudir a la consulta de seguimiento se considera pérdida de seguimiento.

Se han recogido también la puntuación del Cociente de desarrollo realizada a los 24 meses de edad postmenstrual así como la presencia o ausencia de alteraciones neurosensoriales recogidos como parte del seguimiento del paciente prematuro (Manual de seguimiento a los 2 años del paciente menor de 1500grs de la Sociedad Española de Neonatología -1500)[‡] .

[‡] La Sociedad Española de Neonatología elaboró en el 2002 un proyecto de Red Española de Unidades Neonatales (Base de datos de recién nacidos menores de 1500grs (Base de datos SEN-1500) con el objetivo de conocer y contrastar la calidad de la asistencia neonatal de los recién nacidos de muy bajo peso, su desarrollo neurológico, promover la investigación y ayudar a identificar problemas en las Unidades Neonatales para mejorar su práctica asistencial.

5.3 Análisis estadístico.

El análisis estadístico de los datos se ha realizado mediante el programa IBM SPSS para Mac versión 21, Chicago, Illinois.

El análisis descriptivo de los datos se ha realizado mediante medidas de tendencia central y dispersión en las variables cuantitativas y distribución porcentual en las variables cualitativas.

Para el análisis bivalente se empleó la prueba de Chi cuadrado (χ^2) y la t de Students si las variables tenían distribución normal y sus equivalentes no paramétricas en caso contrario (U de Mann-Whitney y test de Wilcoxon). Para las comparaciones se consideró significativo el valor de $p < 0,05$.

Para el análisis multivariante se utilizó regresión logística binaria en caso de variable respuesta binarias y regresión lineal en caso de variables cuantitativas. Se seleccionaron las variables a incluir en función de su relevancia teórica y la significación encontrada en análisis bivalente. Se ajustó el número de variables incluidas en cada análisis según el número de eventos/no eventos de la variable respuesta. Dada su relevancia clínica la edad gestacional se incluyó en todos los modelos. Se incluyeron en los modelos estimativos las interacciones de la variable de interés con el resto de variables incluidas en el modelo procediéndose a la estratificación en los casos de interacciones significativas.

Se realizó un modelo predictivo con las variables prenatales sobre el desarrollo de muerte o Displasia Broncopulmonar en nuestra población realizando su validación interna.

Se realizó un modelo similar incluyendo además las variables postnatales.

5.4 Consideraciones éticas.

Se ha respetado en todo momento confidencialidad del mediante la disociación de los datos de forma que no se han incluido en la recogida aquellos que permitan la identificación del paciente. Los datos han sido tratados según La **Ley Orgánica 15/1999 de 13 de diciembre de Protección de Datos de Carácter Personal**, (LOPD). El acceso a los datos de la Historia Clínica y la disociación de los mismos ha sido realizada exclusivamente por el Investigador Principal (Cristina Ramos Navarro) siendo en este caso uno de los médicos responsables de la asistencia clínica de estos pacientes y sujeta por tanto al secreto profesional.

El acceso se ha realizado a través del la Historia Clínica Informática del Hospital quedando en todo momento registrado su acceso a la misma.

Se han acatado las normas Dispuestas en la Declaración de Helsinki vigente (Brasil, Octubre 2013) sobre investigación clínica.

Se han respetado 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.

Dado el carácter observacional y en parte retrospectivo del estudio y dado que no contiene información identificativa de los pacientes se solicitó al Comité Ético de Investigación Clínica su autorización para la abstención de la obtención de consentimiento informado. El estudio ha sido aprobado y supervisado por el COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA del Hospital Gregorio Marañón.

5.5 Financiación

No se dispone de financiación para la realización del estudio.

RESULTADOS

6 RESULTADOS

6.1 Análisis descriptivo por años.

La población de estudio se compone de 618 pacientes menores de 32 semanas de gestación. El número de pacientes por año es:

2012: Número total de partos 5293. Menores de 32 semanas: 117 (2,2%)

2013: Número total de partos 5239: Menores de 32 semanas: 115 (2,2%)

2014: Número total de partos 5236: Menores de 32 semanas: 95 (1,8%).

2015: Número total de partos 5457: Menores de 32 semanas 95 (1,7%)

2016: Número total de partos 5337: Menores de 32 semanas 88 (1,6%)

2017: Número total de partos 5185: Menores de 32 semanas 108 (2%)

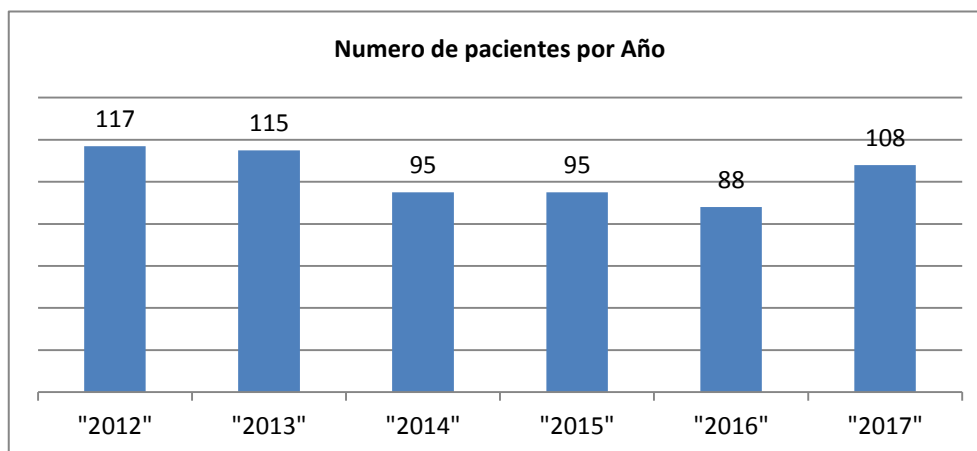


Ilustración 20: Distribución del número de pacientes menores de 32 semanas por año

No encontramos diferencias significativas entre los años de estudio en las variables prenatales: Sexo y Edad gestacional media (Ilustración 21 y 23). Encontramos diferencias en el peso al nacimiento entre los años 2012 y 2014, en el índice de CRIB entre los años 2012 y 2014 (Tabla 3).

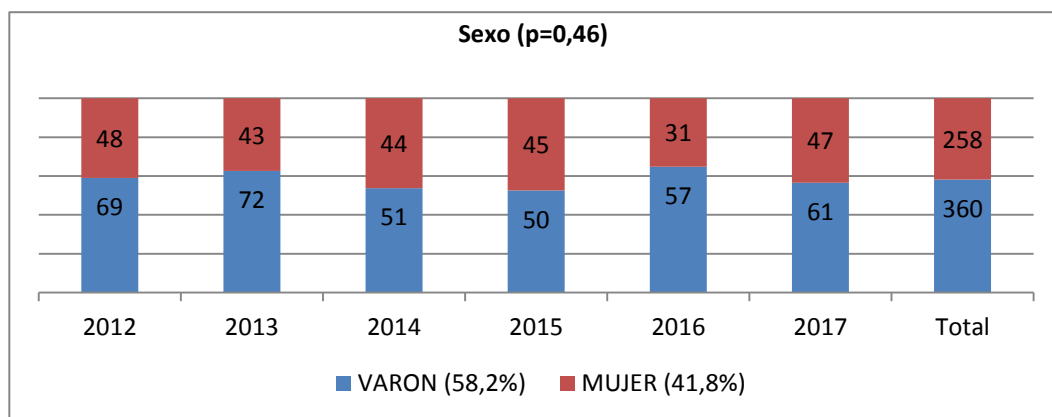


Ilustración 21: Distribución por sexo y año.

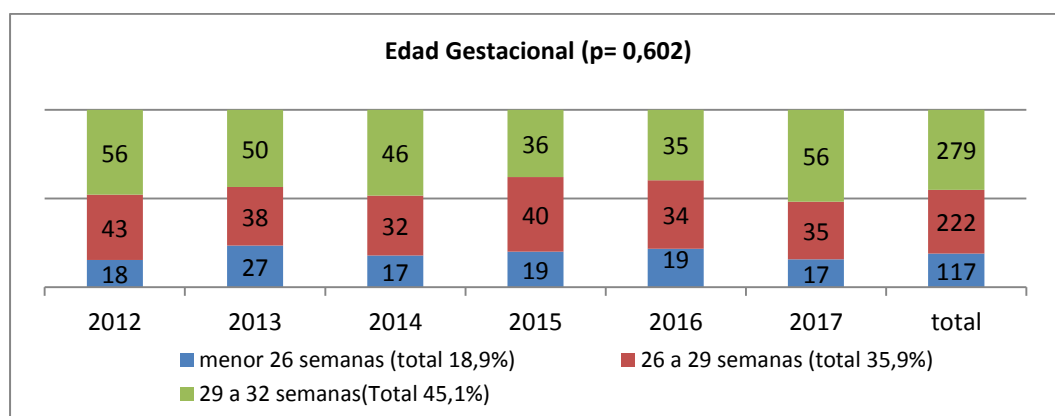


Ilustración 22: Distribución por grupos de edad gestacional y año

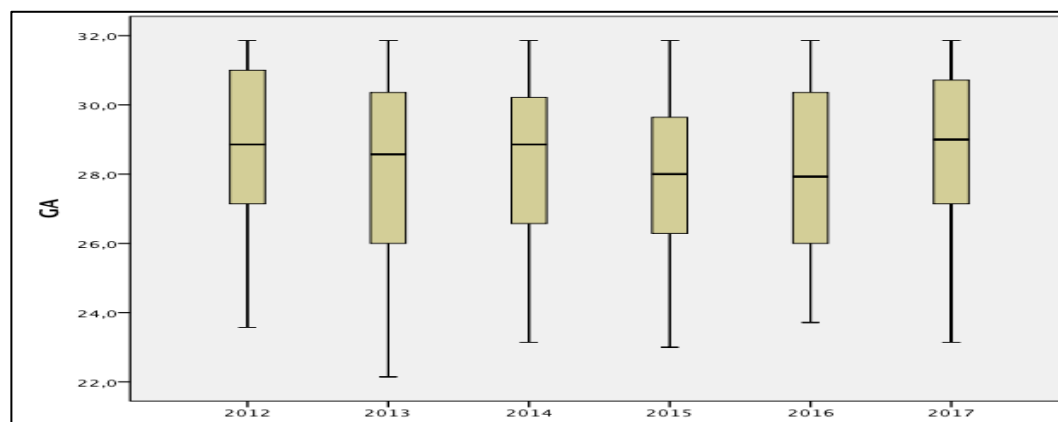


Ilustración 23. Edad Gestacional (EG) por año (p>0,05).

Se evidencia un menor porcentaje de pacientes tratados con un ciclo completo de corticoides prenatales en el año 2013 sin diferencias significativas en el resto de años (Ilustración 24).

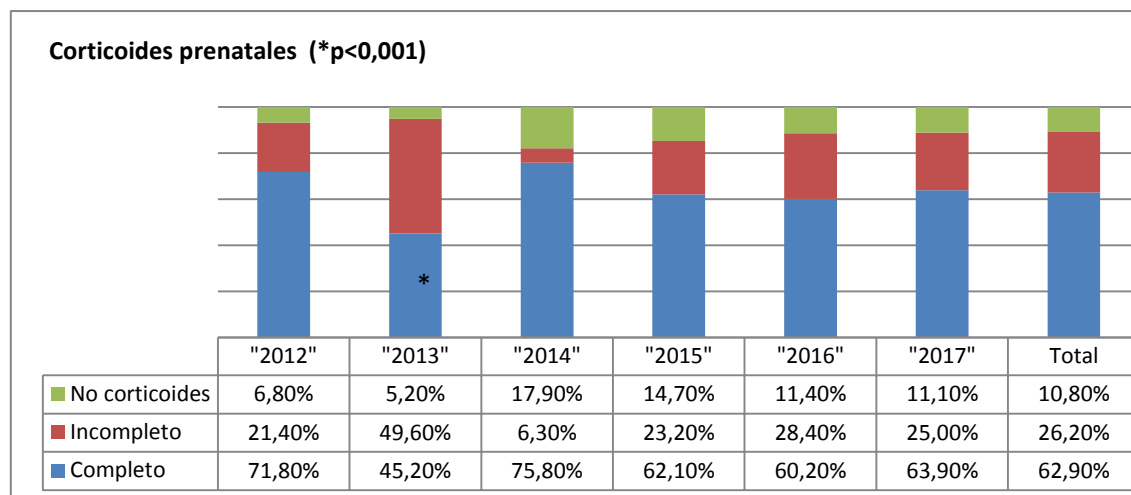


Ilustración 24. Distribución tratamiento con corticoides por año.

Objetivamos un aumento significativo en el porcentaje de pacientes tratados con Sulfato de Magnesio prenatal desde el año 2012 que se estabiliza a partir del 2015 con un nuevo ascenso en 2017 (Ilustración 25).

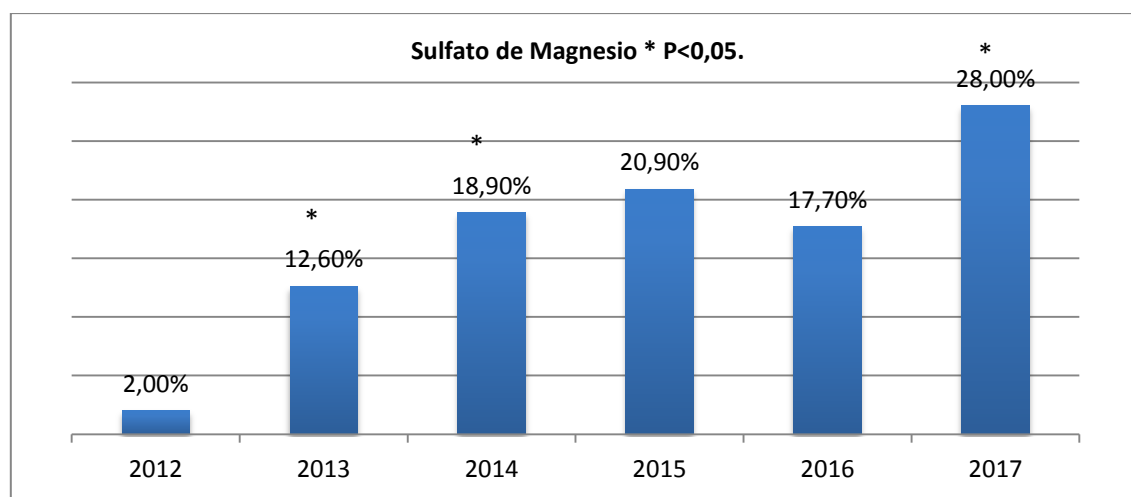


Ilustración 25 Distribución del porcentaje de tratamiento con Sulfato de magnesio por año.

En cuanto a la posible etiología del parto prematuro encontramos una mayor incidencia de causa infecciosa en el año 2016 comparado con el 2014, 15 y 17 sin diferencias en la etiología vascular ni en el resto de años.

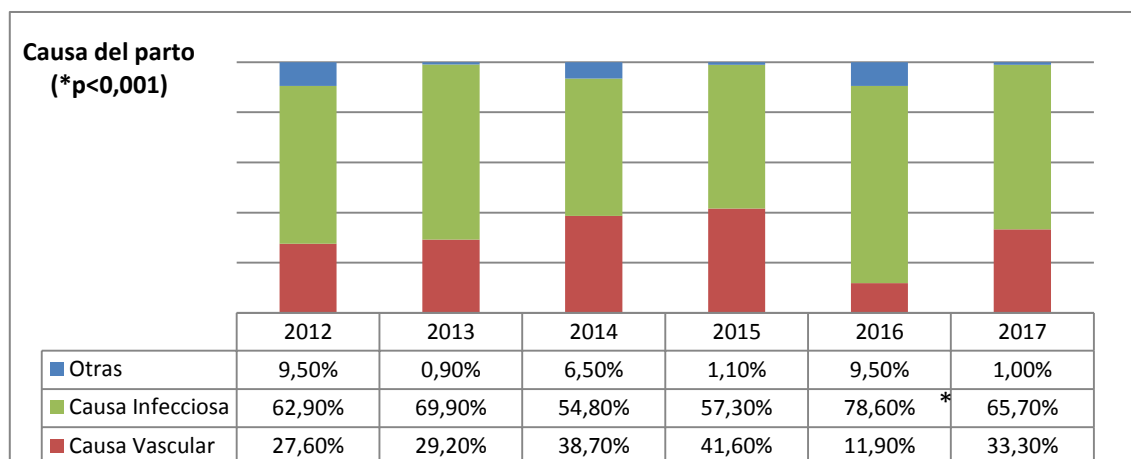


Ilustración 26: Distribución causa desencadenante del parto por año

En el análisis Histológico de la placenta se objetivan diferencias significativas en el año 2016 con un mayor porcentaje de placenta con resultado normal comparado con los años 2012, 2013, 2015 y 2017 y un menor porcentaje de patología vascular comparado con los años 2013, 2014, 2015 y 2017 (Ilustración 27)

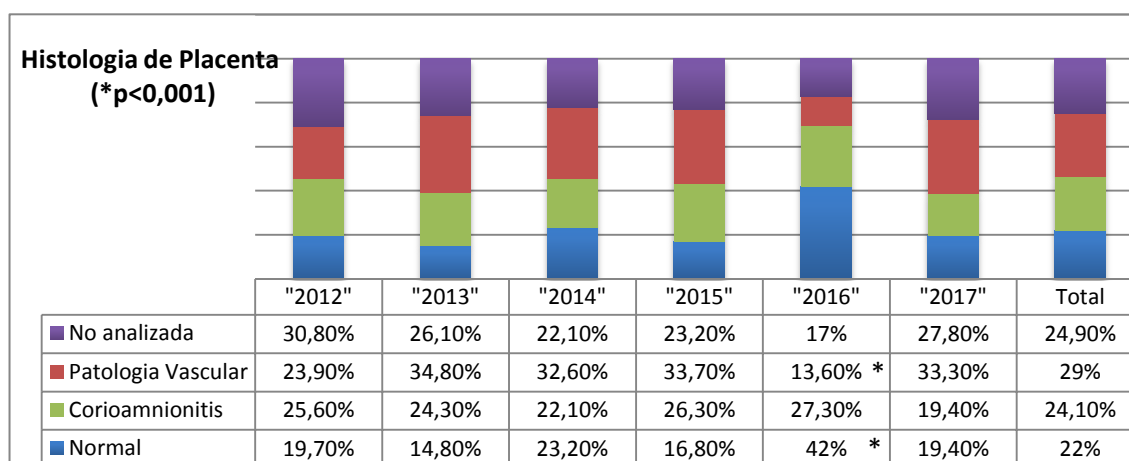


Ilustración 27. Distribución Histología de placenta por año.

En cuanto al manejo respiratorio postnatal se evidencia un mayor porcentaje de pacientes que requieren intubación en paritorio en 2014 con respecto a 2012 y 2017 (Ilustración 28). Un mayor porcentaje de pacientes no precisa ventilación mecánica durante la hospitalización en 2017 con respecto a 2013 y 2014, con una menor exposición a VM entre las 2 y las 72hs desde el nacimiento también en 2017 con respecto al año 2012 (Ilustración 29).

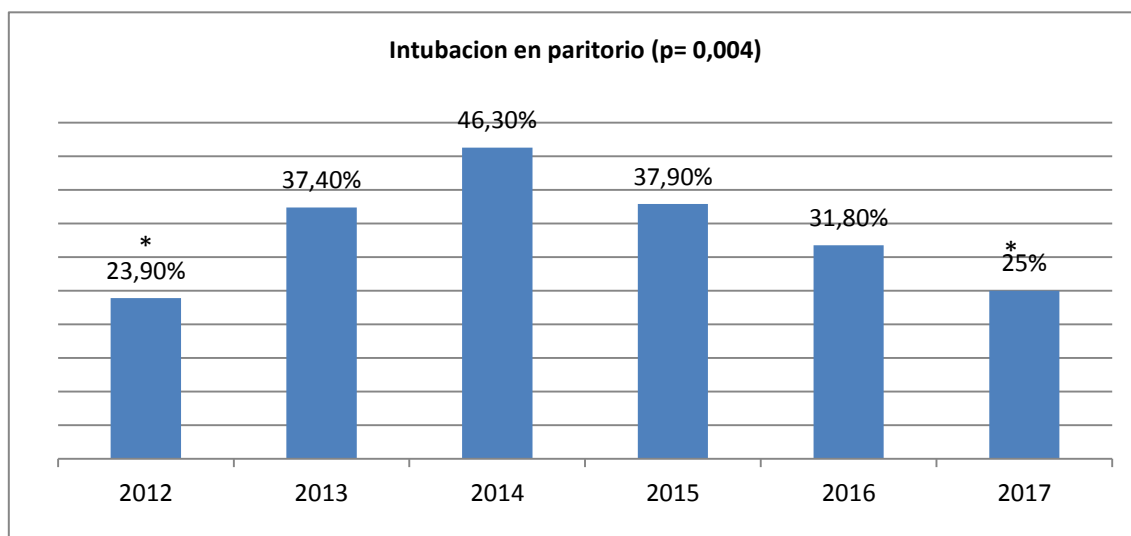


Ilustración 28: Porcentaje de pacientes intubados en paritorio por año

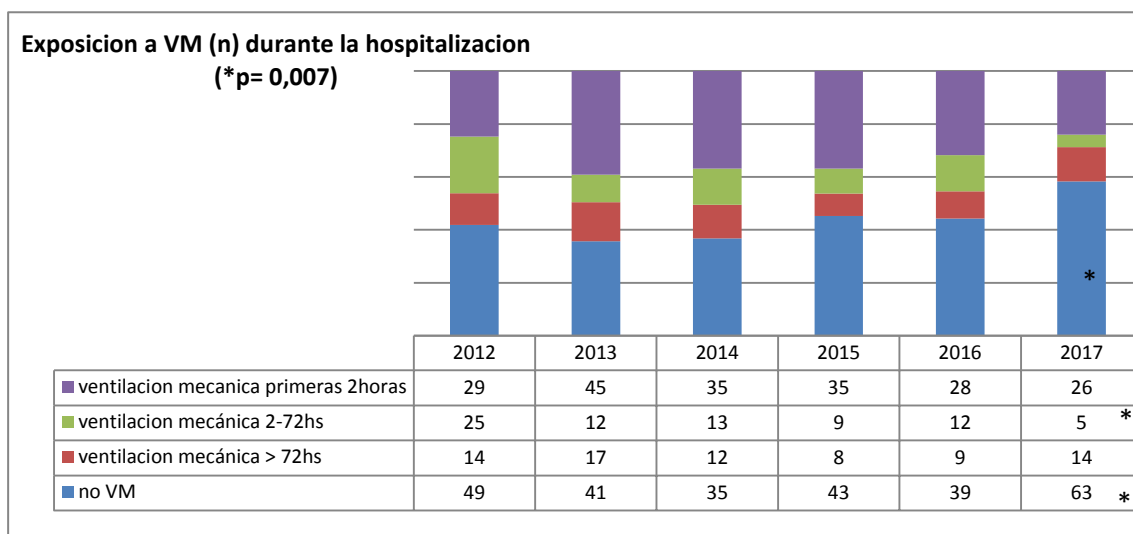


Ilustración 29 Exposición a VM durante su hospitalización por año. Diferencias entre los años 2012 a 2014 con 2017.

No se objetivan diferencias significativas interanuales en el tipo soporte respiratorio que precisan los pacientes al tercer día del nacimiento entre los años de estudio (Ilustración 30) ni en la media de horas de VM en los primeros 3 días desde el nacimiento, pasados los primeros 3 días o durante toda la hospitalización (Ilustración 31, 32 y 33).

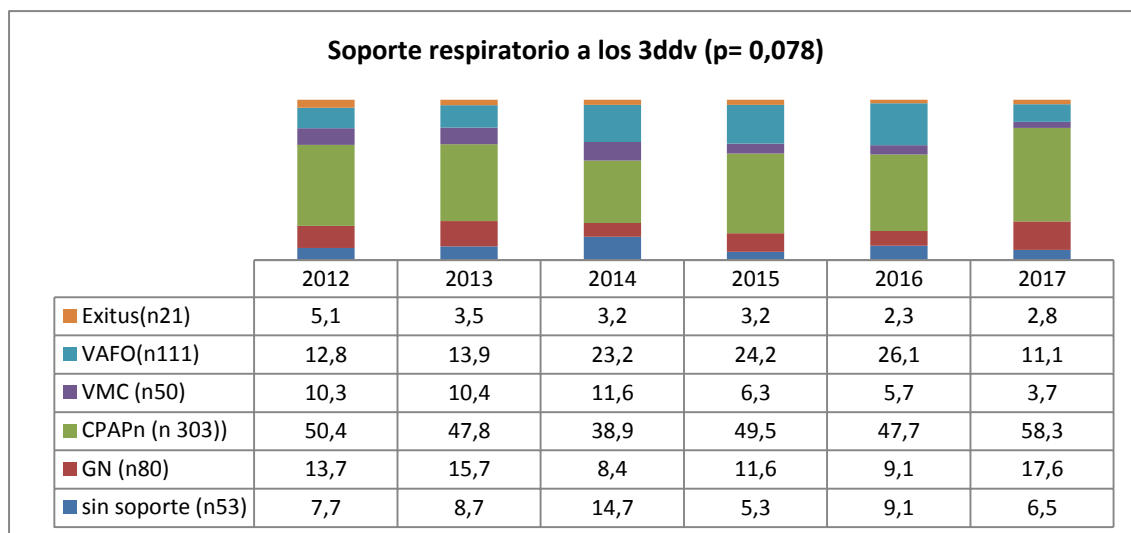


Ilustración 30 Soporte respiratorio al tercer día de vida por año.

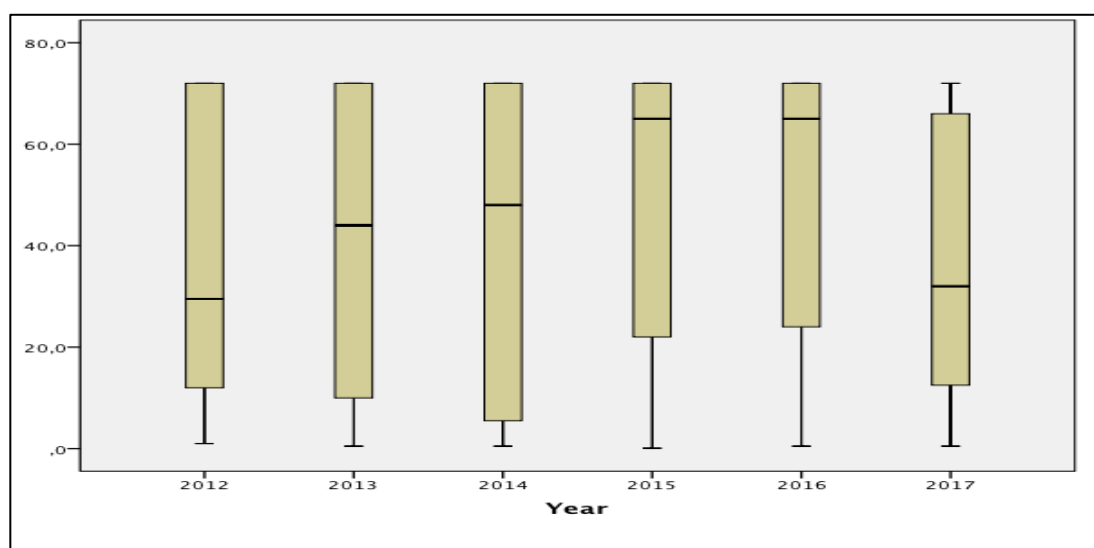


Ilustración 31. Horas de VM en los primeros 3 días desde el nacimiento por año (entre los pacientes que precisan VM).

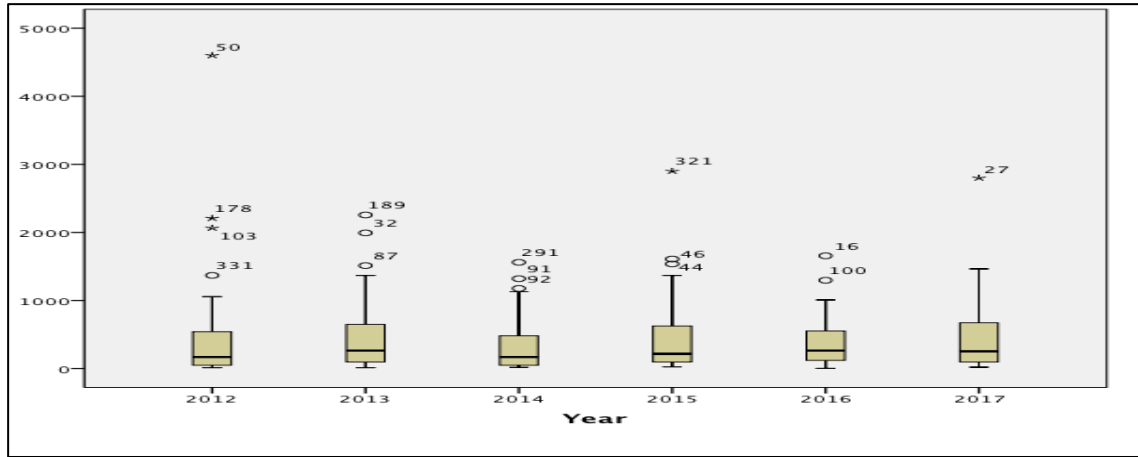


Ilustración 32. Horas de VM pasados los primeros 3 días desde el nacimiento por año.

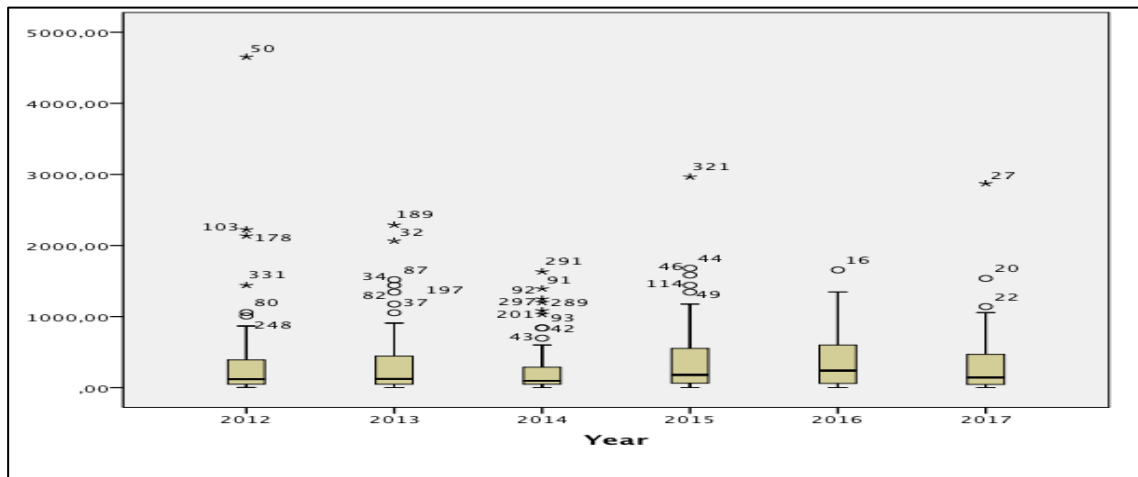


Ilustración 33. Horas totales de VM durante la hospitalización por año.

En los años 2014 y 2015 un mayor porcentaje de pacientes reciben tratamiento con surfactante pulmonar exógeno respecto al año 2017 (Ilustración 34). Encontramos diferencias significativas en la técnica de administración de surfactante, INSURE en 2012 y 2013 y posteriormente LISA sin encontrar diferencias en el porcentaje de pacientes en los que el surfactante se administra tras intubación y conexión a Ventilación mecánica de más de 1 hora de forma global (Ilustración 35), sin embargo, estratificado por grupos de EG, en los pacientes de 26 a 29 semanas de gestación sí se objetiva una reducción en el año 2016 con respecto al 2012 (Ilustración 37). Existen diferencias en la media de horas desde el nacimiento en la que se administra surfactante entre los años 2014 y 2017, sin diferencias en la media de dosis administrada entre los años de estudio (Tabla 3).

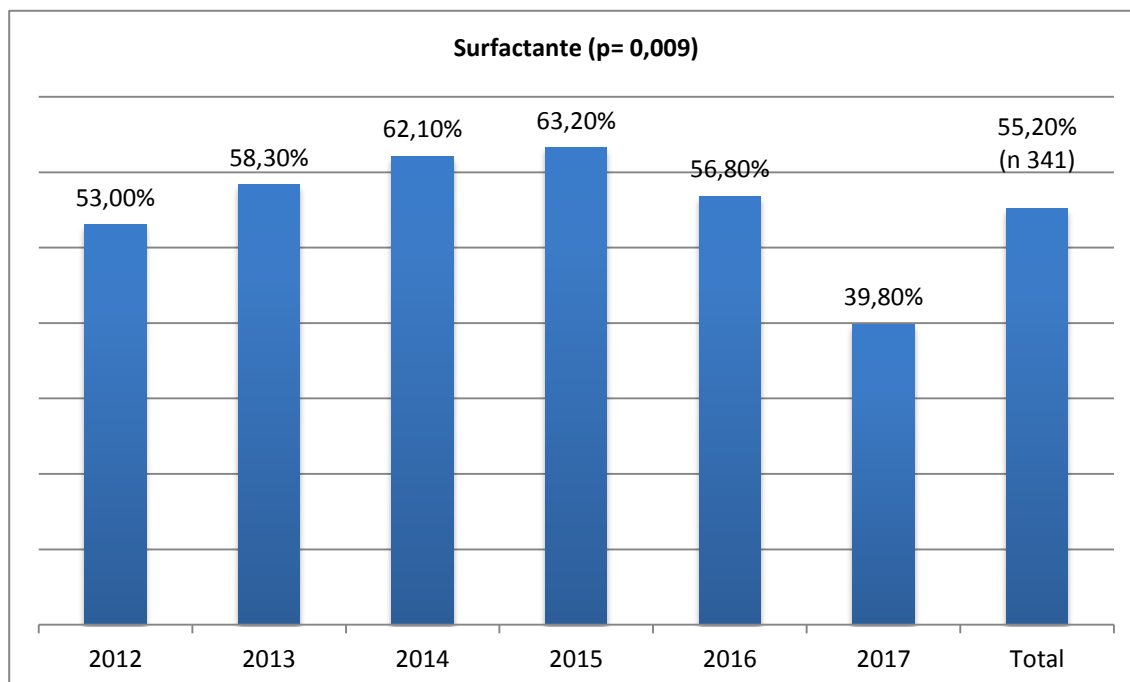


Ilustración 34 Administración de surfactante por año

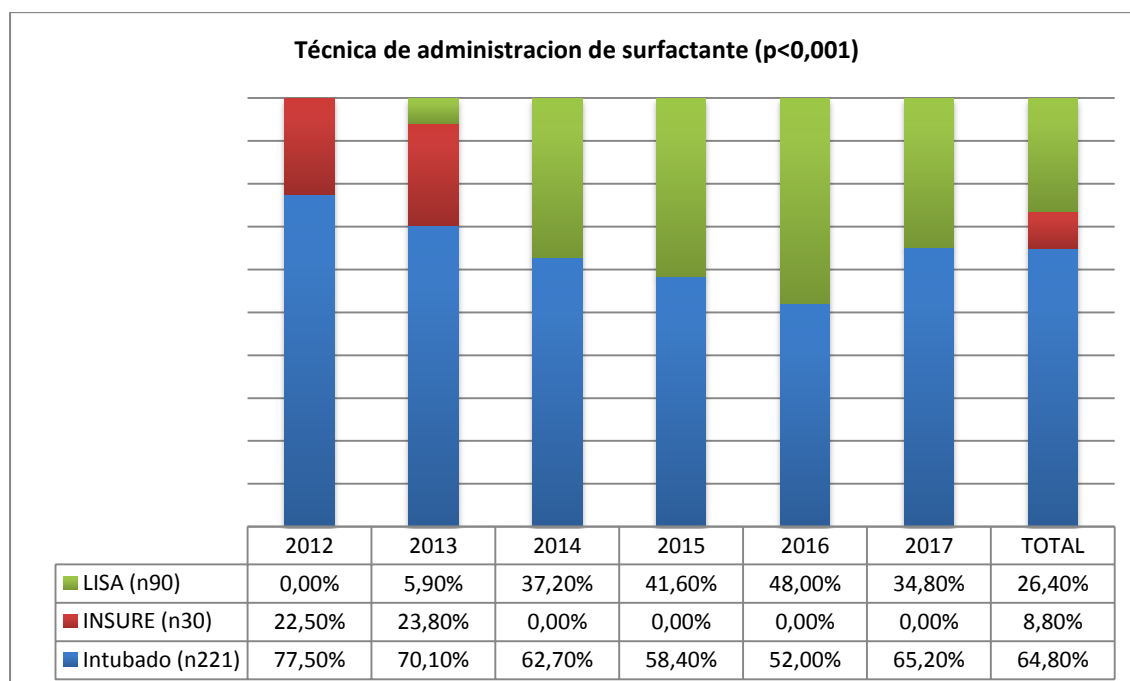


Ilustración 35 Técnica de administración de surfactante por año.

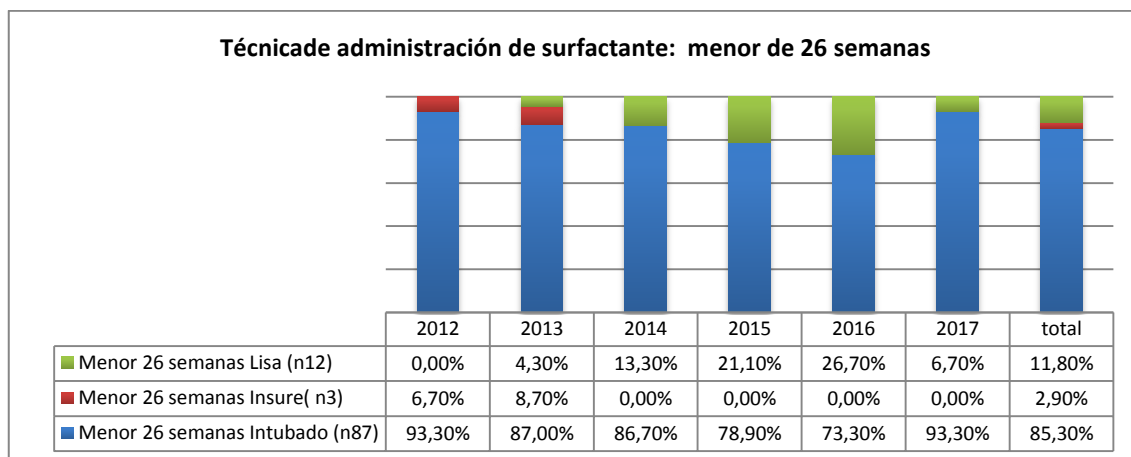


Ilustración 36 Técnica de Administración de surfactante en menor de 26 semanas.

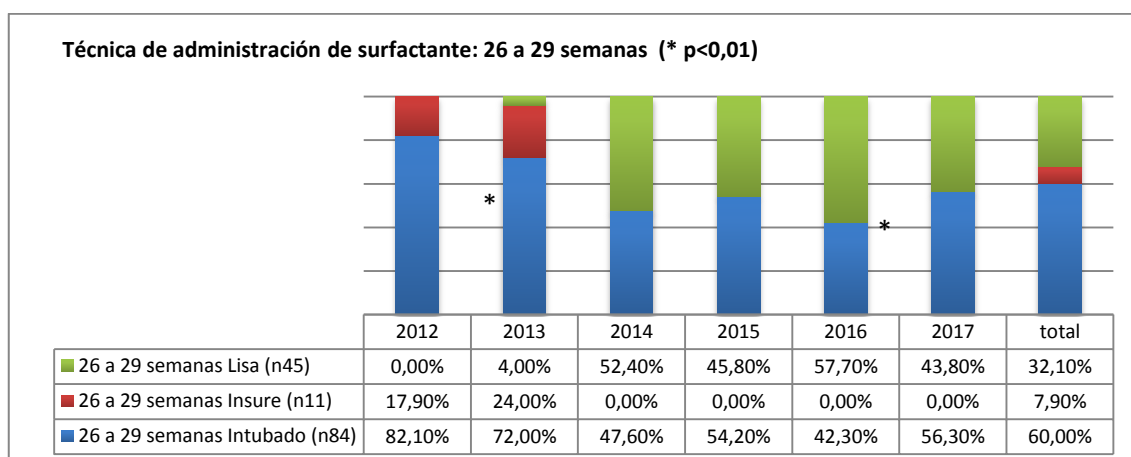


Ilustración 37. Técnica de administración de surfactante en pacientes de 26 a 29 semanas de Gestación.

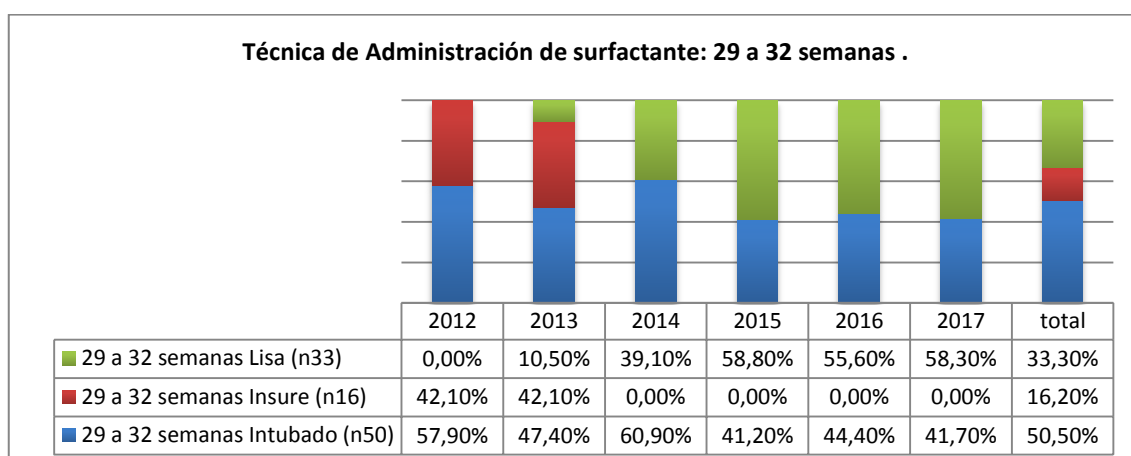


Ilustración 38 Técnica de administración de surfactante en pacientes de 29 a 32 semanas de Gestación.

En cuanto al uso de soporte con ventilación no invasiva sincronizada (VMNIs) encontramos un incremento progresivo en el numero de pacientes en los que se utiliza a partir del año 2012 que se estabiliza en 2015 con un descenso posterior en 2017 (Ilustración 39)

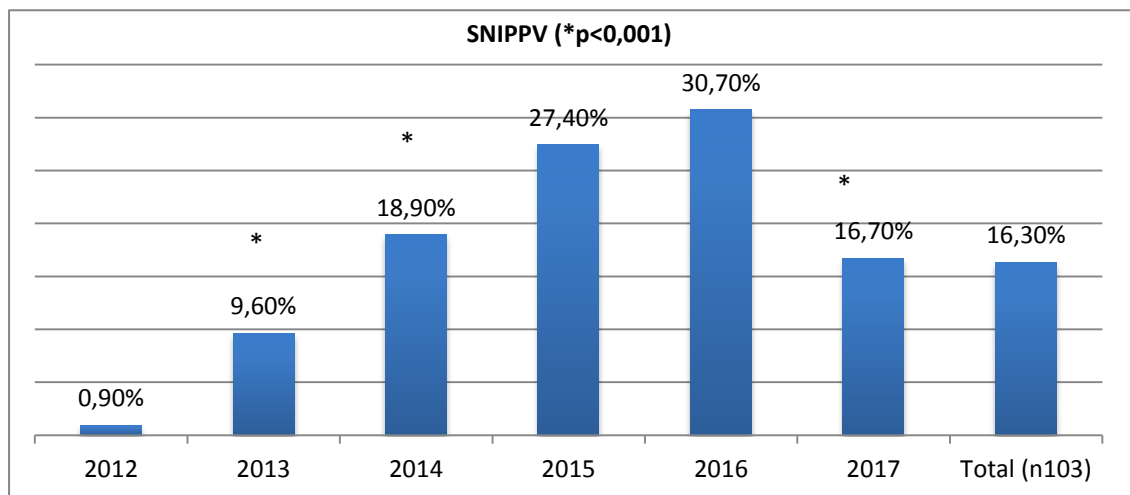


Ilustración 39 Ventilación no invasiva por año.

Se objetiva también un descenso significativo en la incidencia de sepsis o bacteriemia nosocomial en el año 2014 con respecto al 2012 y 2013 que se mantiene posteriormente en los años sucesivos (Ilustración 40).

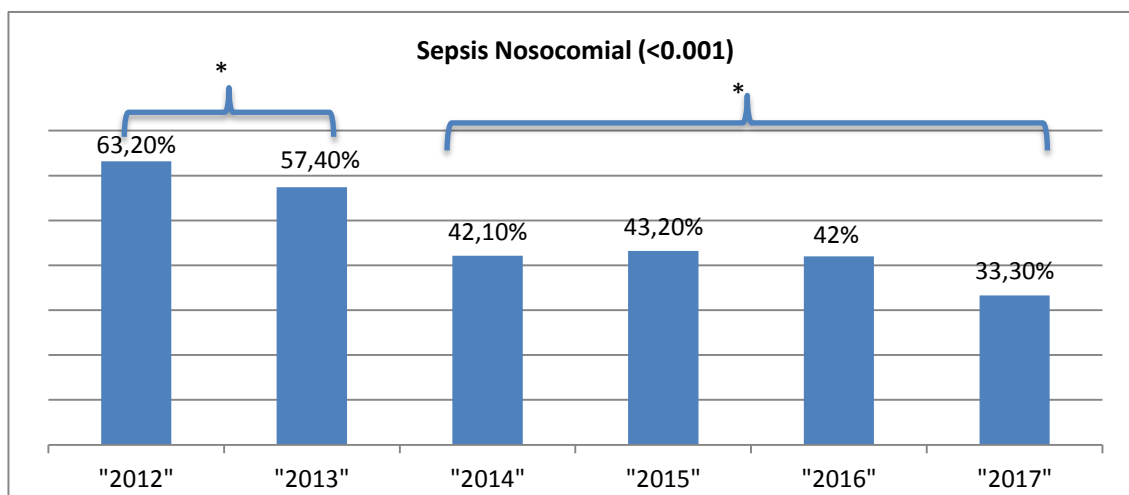


Ilustración 40: Incidencia sepsis nosocomial por año

No hay diferencias en la incidencia de enterocolitis necrotizante que precise cirugía en los años de estudio (Ilustración 43). En el año 2017 un menor porcentaje de pacientes presentan un DAP con indicación de tratamiento (Ilustración 41) sin encontrar diferencias tampoco en el uso de fármacos inotrópicos, óxido nítrico o corticoides postnatales para el tratamiento de la DBP (Ilustración 43, 44 y 45).

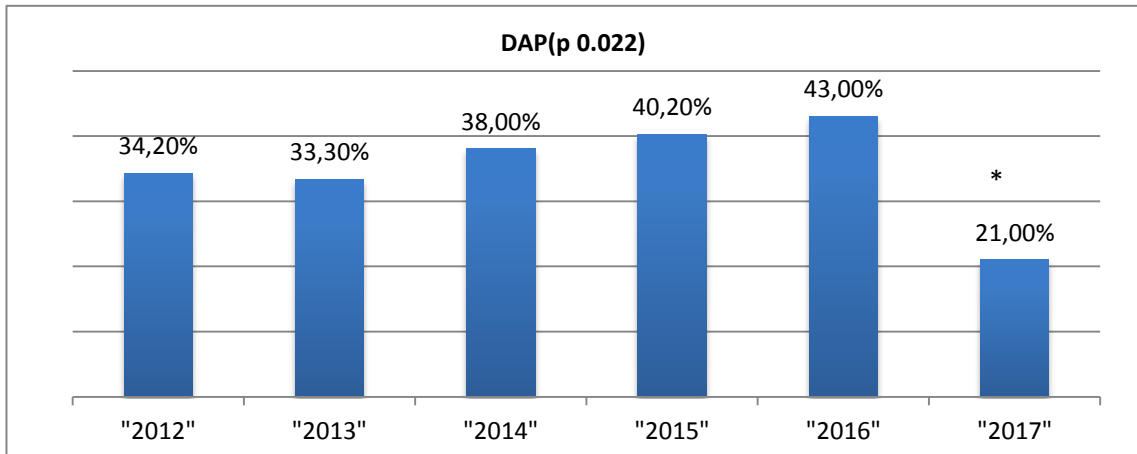


Ilustración 41 Incidencia DAP por año

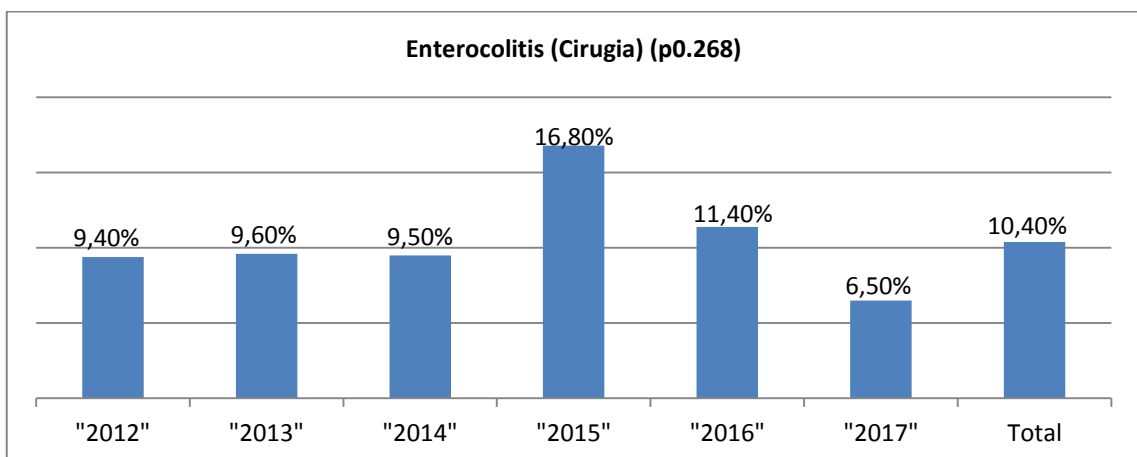


Ilustración 42: Incidencia de enterocolitis quirúrgica por año.

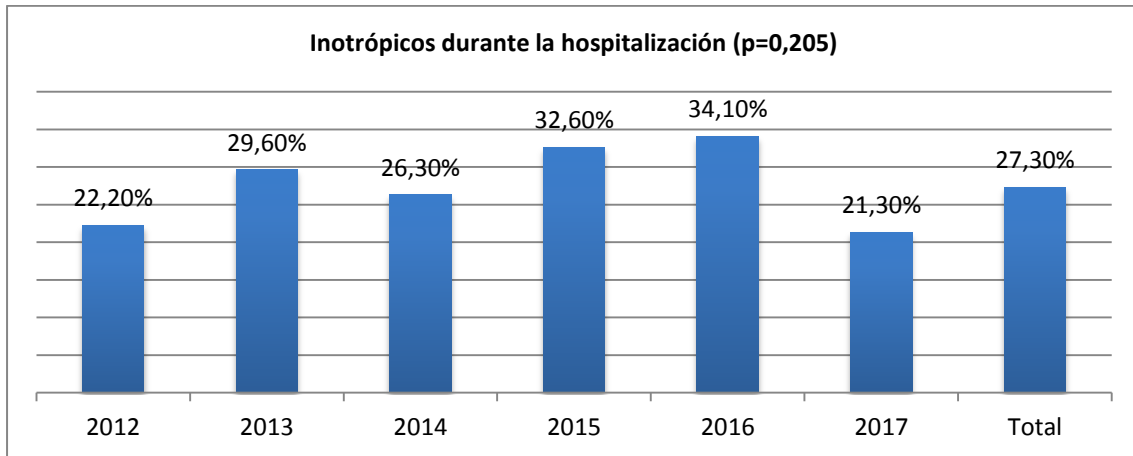


Ilustración 43 Administración de inotrópicos durante su hospitalización por año.

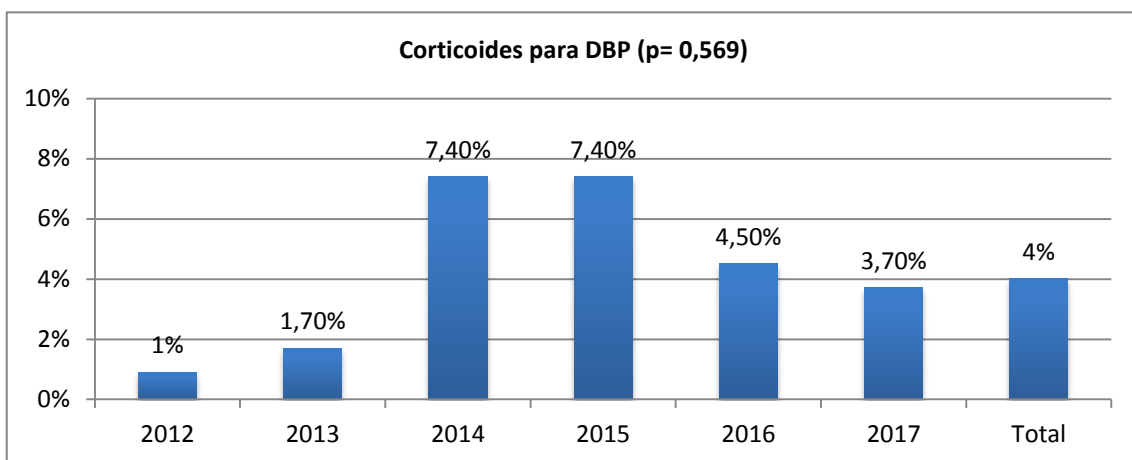


Ilustración 44. Administración de corticoides como tratamiento de DBP por año.

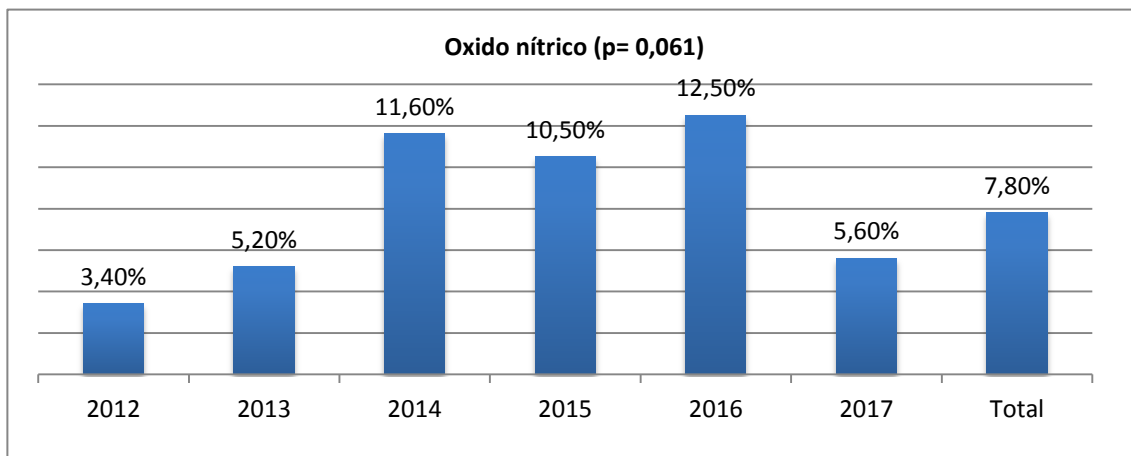


Ilustración 45 Administración de óxido Nítrico por año.

	2012 (n117)	2013 (n115)	2014 (n95)	2015 (n95)	2016 (n88)	2017 (n108)	Total (n618)
EG (semanas, media; SD)	28,722 (2,29)	28,3 (2,45)	28,3 (2,31)	28,1 (2,34)	28,1 (2,42)	28,7 (2,36)	28,4 (2,37)
Peso (gramos) (media; SD)	1187,89 * (374,4)	1108,79 (361,2)	1065,97 (389,4)	1031,13* (367,1)	1119,54 (353,8)	1164,27 (376,8)	1116,47 (372,58)
Índice de CRIB (media; SD)	2,67* (3,2)	3,26 (3,5)	4,54* (4,1)	4,1 (3,9)	3,57 (4,6)	3,1 (3,8)	2,49 (3,9)
Horas desde el nacimiento surfactante (media; DS)	6,7 (13,6) (n62)	3,5 (9,4) (n 67)	1,5 (5,5) * (n59)	2,9 (7,8) ç(n 60)	5,6 (14,6) (n50)	10,8 (31,2)* (n43)	4,67 (13,96) (n341)
Numero de dosis surfactante (media; SD)	1,4 (0,5) (n62)	1,43 (0,6) (n67)	1,67 (0,65) (n59)	1,53 (0,65) (n 60)	1,7 (0,58) (n50)	1,28 (0,45) (n 43)	1,5 (0,61) (n341)
VM en los primeros 3 días (horass) (media; SD)	18,3 (26,8)	20,7 (28,9)	24,8 (30,8)	24,1 (30,1)	23,5 (30,9)	11,7 (22,7)	20,2 (28,7)
VM en los primeros 3 días (horas) (media; SD) expuestos a VM	39,5 (26,8) (n 54)	41,8 (28,4) (n57)	49,4 (25,9) (n 48)	52,1 (25,2) (n44)	51,7 (25,1) (n40)	40,7 (25,1) (n31)	45,7 (26,6) (n274)
VM pasados los primeros 3 días (horas) (media; SD)	194,7 (549,2)	194,9 (405,2)	159,6 (325,4)	215,7 (457,1)	188,8 (323,6)	139,4 (368,2)	182,1 (416,9)
VM pasados los primeros 3 días (horass) (media; SD) (expuestos a VM)	337,1 (690,5) (n68)	304,4 (473,1) (n74)	254,3 (381,2) (n60)	394,1 (559,8) (n52)	339,1 (371,2) (n49)	334,6 (512,8) (n45)	324,6 (513,7) (n348)
Horas totales VM (media; SD)	212,9 (558,2)	214 (414,5)	184,4 (340)	239,9 (473,7)	212,4 (339,5)	153,6 (384,7)	202,6 (429,9)
Horas totales VM (media; SD) (expuestos a VM)	368,7 (696,2) (n68)	332,5 (477,9) (n74)	293,7 (390,8) (n60)	438,3 (570,1) (n52)	381,4 (378,3) (n49)	378,6 (531,8) (n45)	361,6 (522,2) (n 348)

Tabla 3. Comparación variables cuantitativas por año. * p< 0,05.

No encontramos diferencias significativas interanuales en el diagnóstico de DBP a las 36 semanas de edad postmenstrual, en la mortalidad ni en la supervivencia libre de DBP, tampoco cuando se estratifica por grupos de edad gestacional (Ilustración 46, 47, 48, 49 y 50).

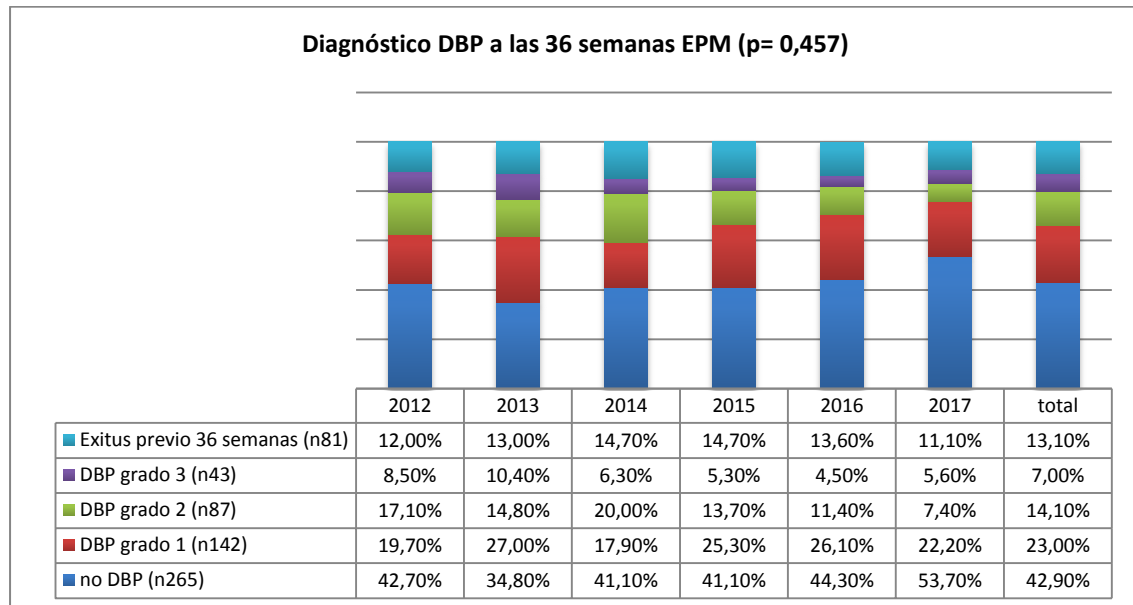


Ilustración 46 Diagnóstico de DBP a las 36 semanas de EPM.

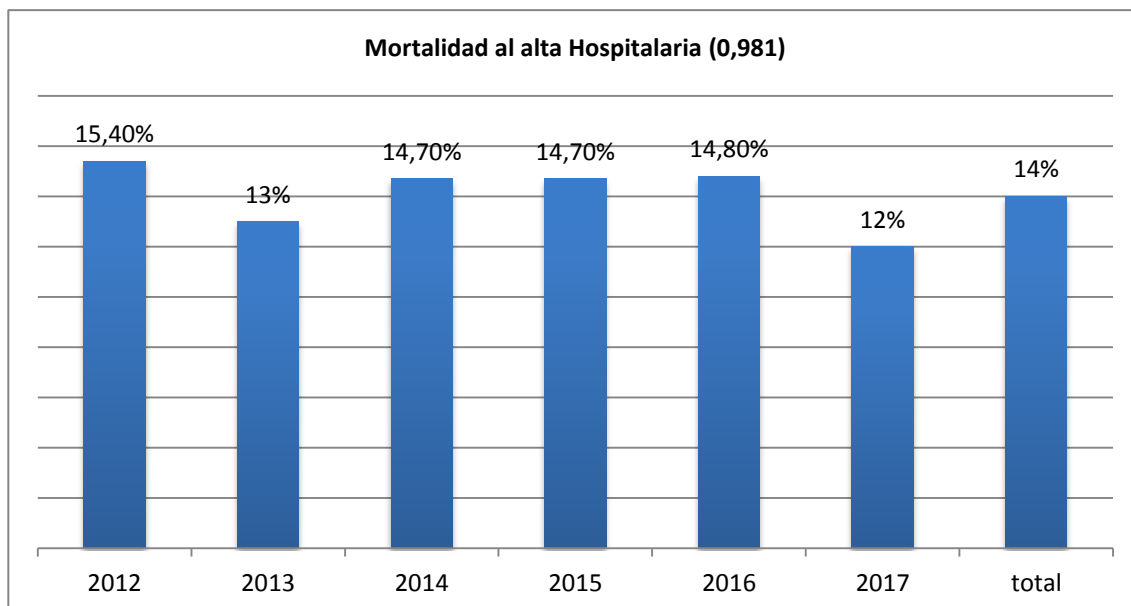


Ilustración 47 Mortalidad al alta hospitalaria.

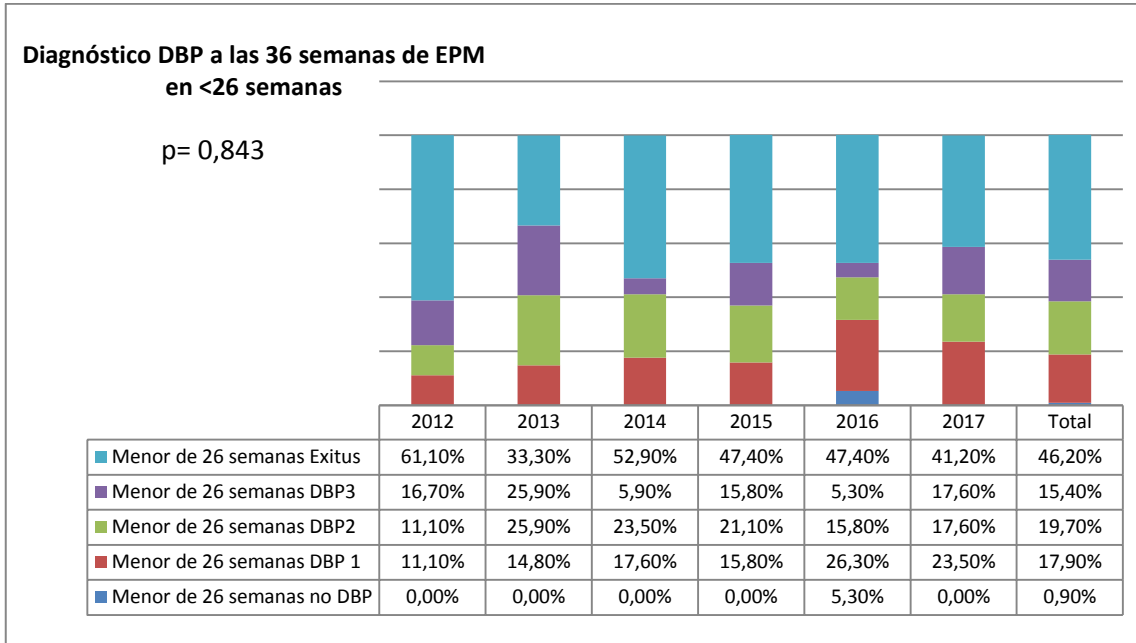


Ilustración 48. Diagnóstico de DBP en menores de 26 semanas por año.

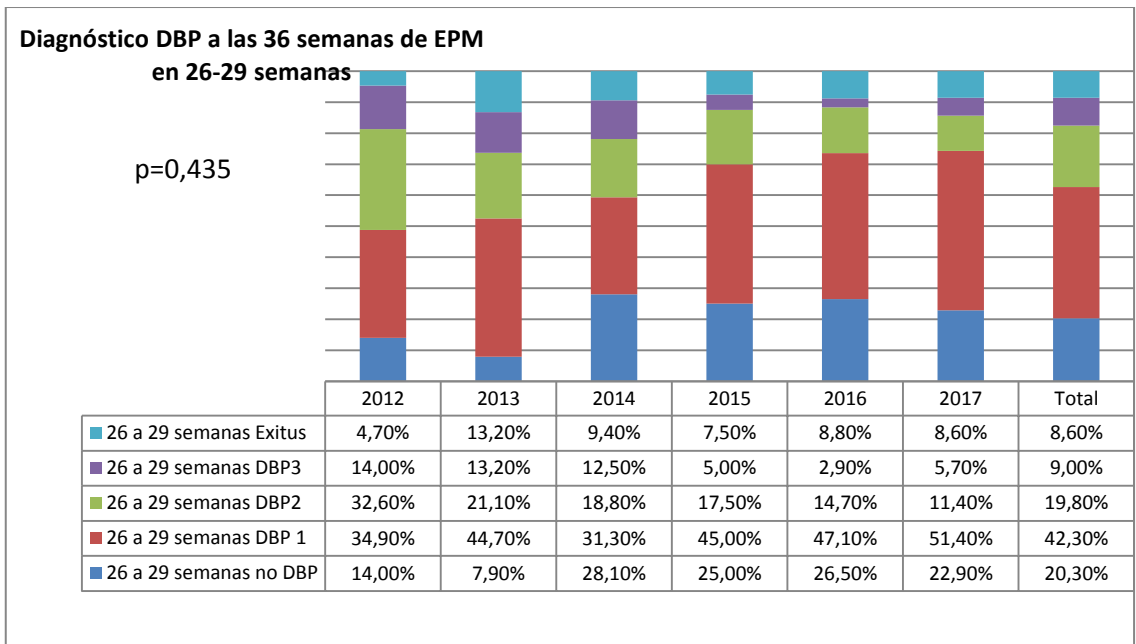


Ilustración 49. Diagnóstico de DBP en pacientes de 26 a 29 semanas por año.

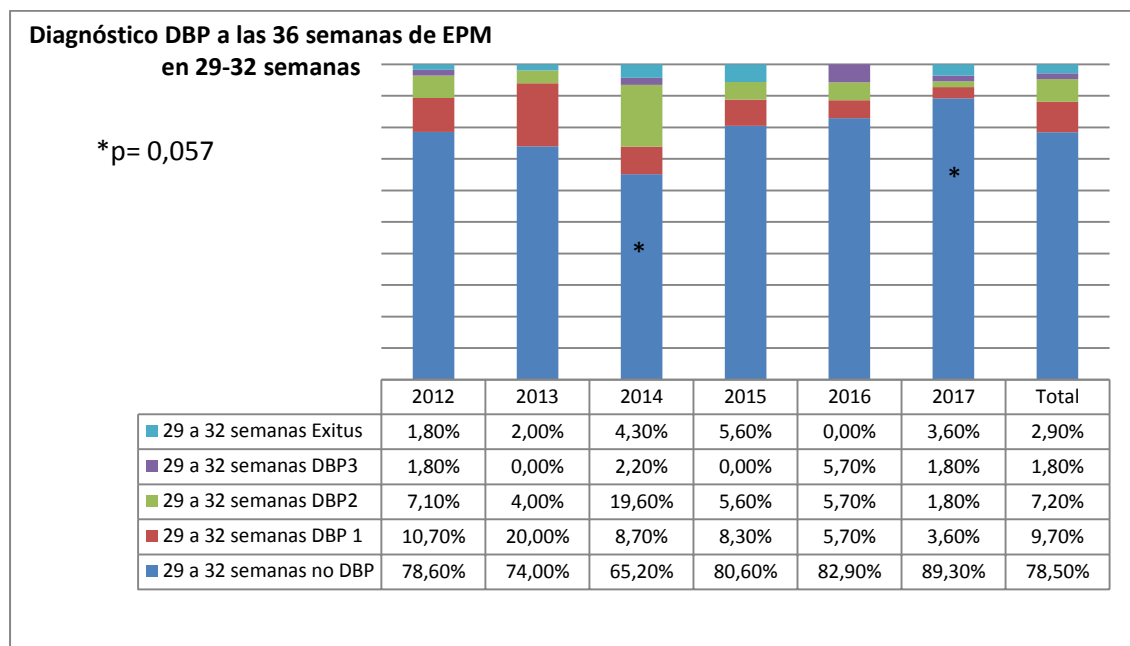


Ilustración 50 . Diagnóstico de DBP en pacientes de 29 a 32 semanas por año.

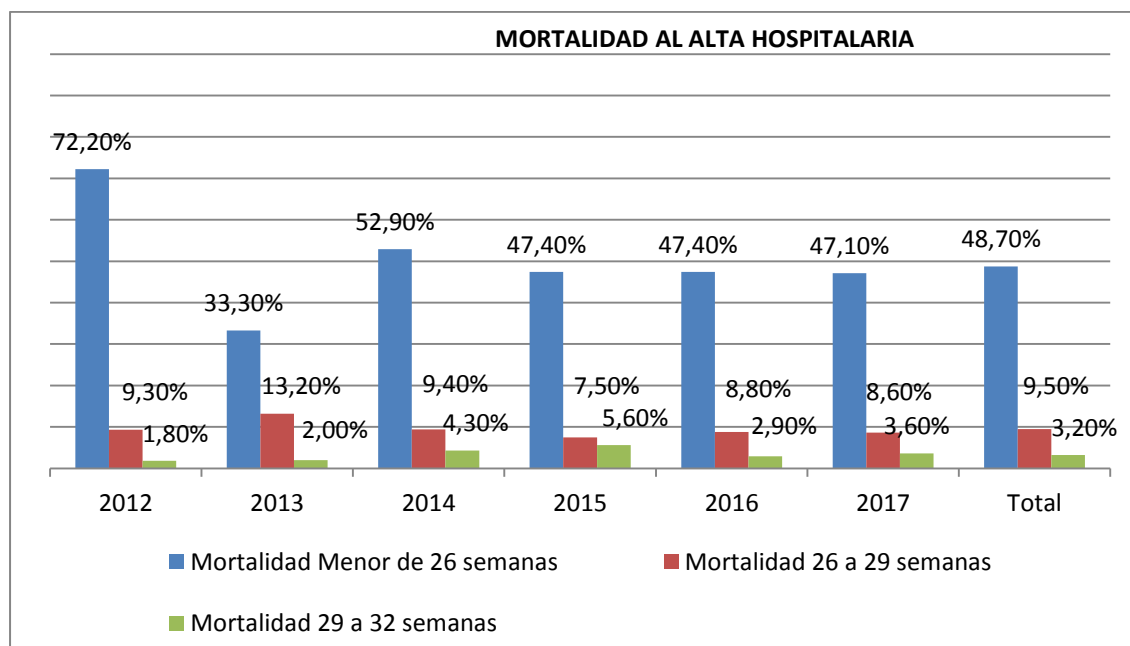


Ilustración 51. Mortalidad por grupo de edad gestacional y año. (menor de 26 semanas p=0,243; 26-29 semanas p= 0,975; 29-32 semanas: p= 0,918)

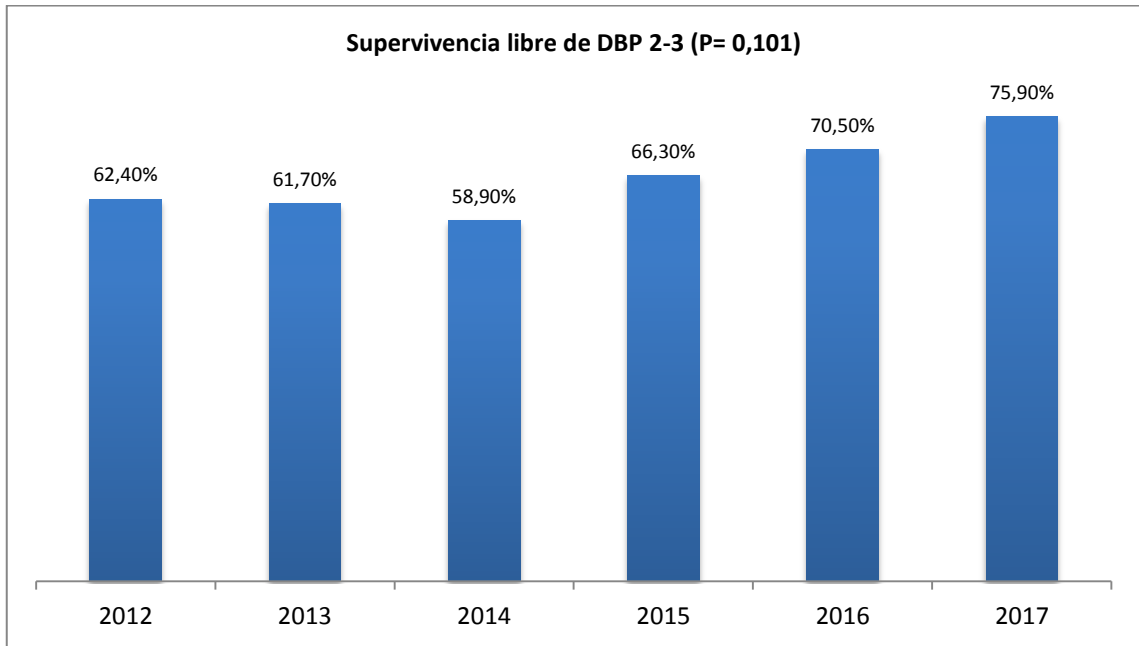


Ilustración 52. Supervivencia libre de DBP durante los años de estudio.

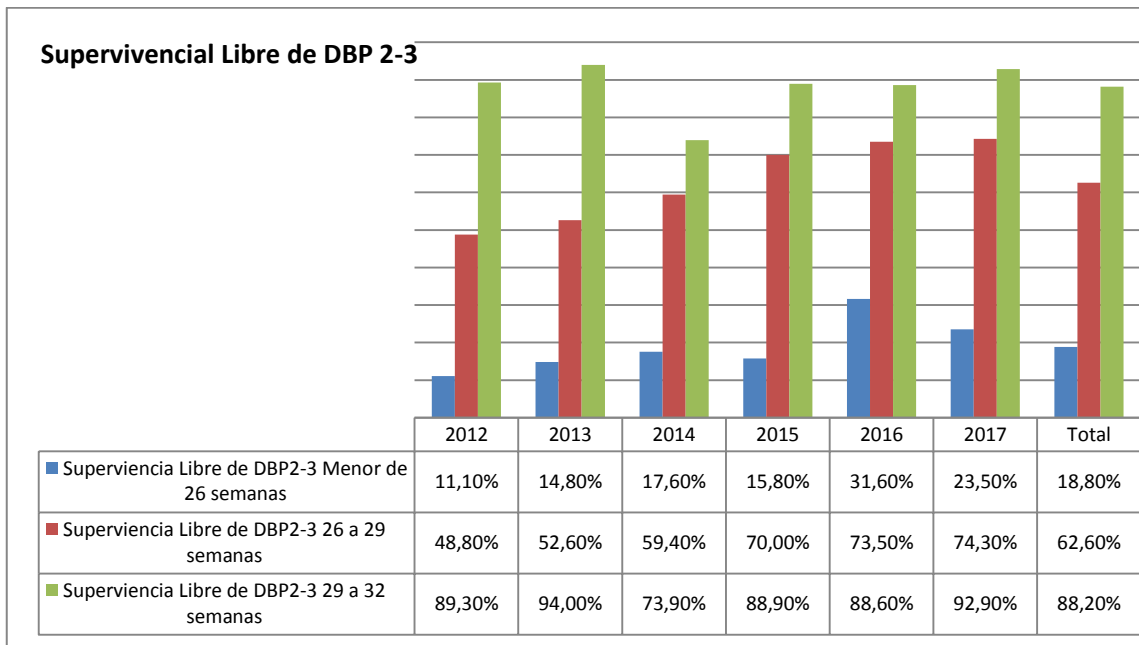


Ilustración 53. Supervivencia libre de DBP por años de estudio y grupos de edad gestacional (Menor 26 semanas p=0,641; 26-29 semanas: p= 0,077; 29-32 semanas: p=0,065)

6.2 Factores de riesgo prenatales para el desarrollo de DBP.

Hemos analizado el impacto en nuestra población de los factores de riesgo prenatales conocidos relacionados con la mortalidad y el desarrollo de Displasia broncopulmonar evaluando además su papel en la morbilidad respiratoria inicial.

6.2.1 Edad Gestacional (EG).

Efecto de la EG sobre la morbilidad respiratoria inicial.

Encontramos una disminución en la necesidad de ventilación mecánica a mayor edad gestacional (Ilustración 54).

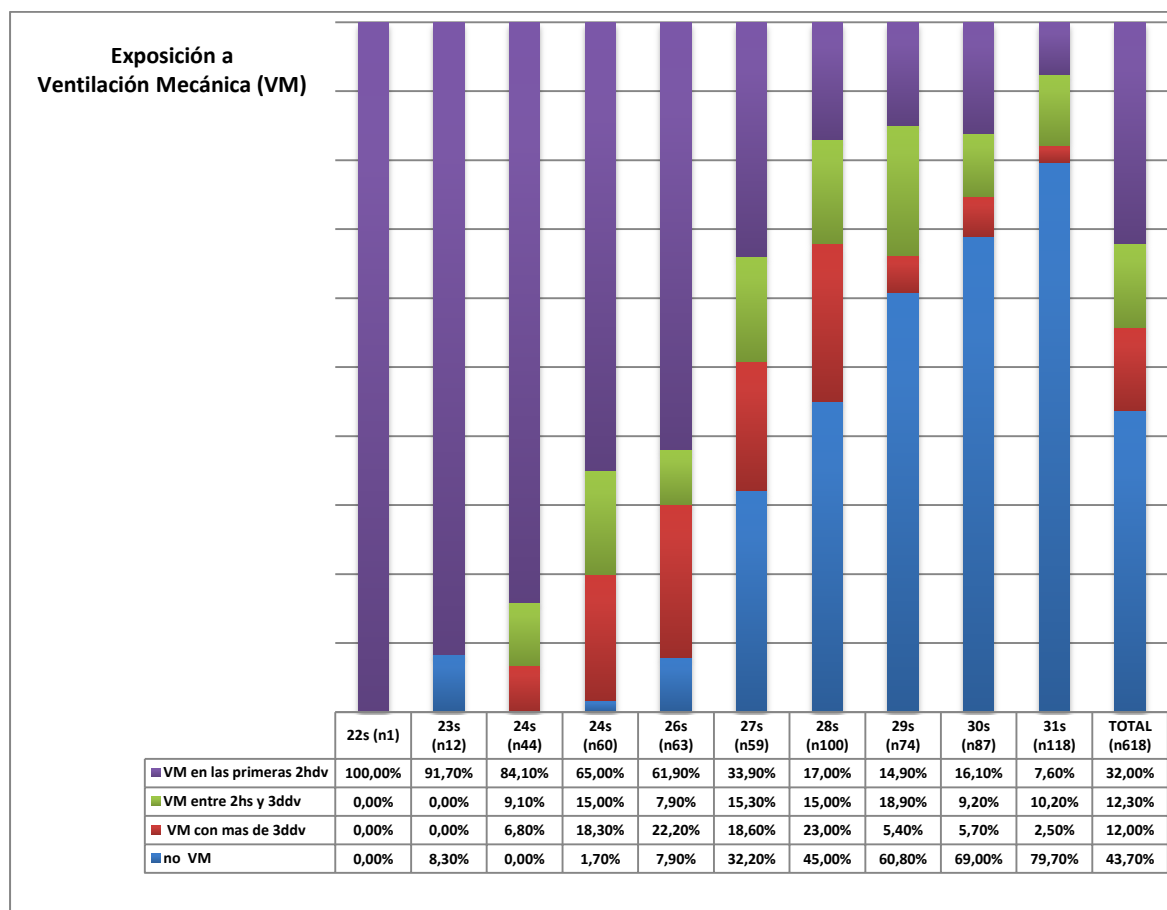


Ilustración 54 Exposición a VM por Edad Gestacional en semanas. Diferencias significativas ($p < 0,005$) entre 27 y 28 semanas, con las edades gestacionales menores y mayores en no necesidad de VM. En la necesidad de VM en las primeras 2 horas desde el nacimiento hay diferencias entre menores de 26 semanas y \geq de 27 semanas.

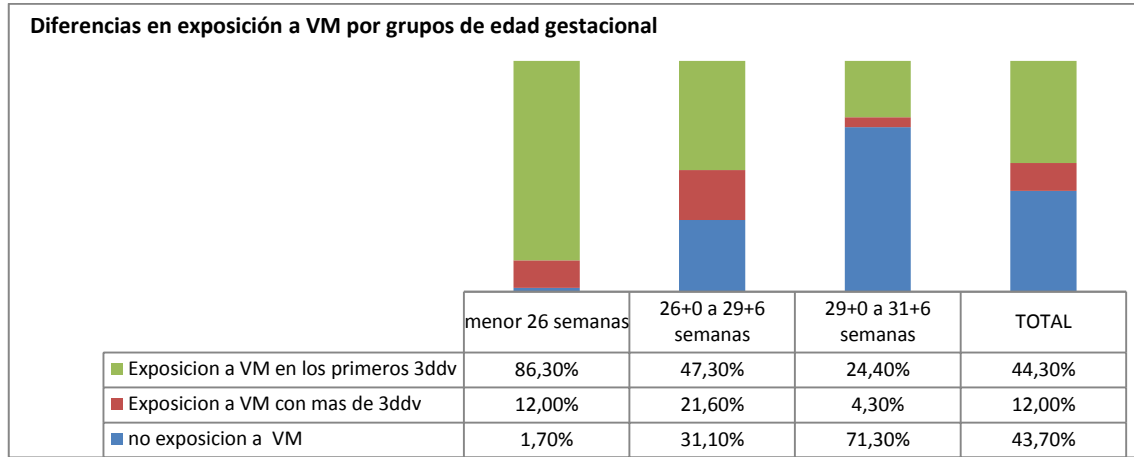


Ilustración 55 Exposición a VM por EG en grupos. (diferencias significativas entre todos los grupos de edad gestacional salvo en la VM pasados los 3 días desde el nacimiento que no hay diferencias entre los menores de 26 semanas y de 26 a 29 semanas)

Cuando se ajusta el efecto de la edad gestacional sobre la necesidad de VM en los primeros 3 días desde el nacimiento (ddv) con el resto de factores prenatales, encontramos que se ve modificado por la histología de la placenta, siendo mayor el efecto en el caso de corioamnionitis. Por cada aumento en semanas de la edad gestacional el la probabilidad de no necesitar VM en los primeros 3ddv aumenta entre 1.5-2.2 veces, dependiendo de la histología placentaria (Tabla 4).

No VM primeros 3ddv (efecto de la EG) controlado por Corticoides, sexo y histología de placenta	OR	95% IC	p
Corioamnionitis	2.241	1.743-2.880	<0.001
Placenta vascular	1.521	1.280-1.826	<0.001
Normal	1.866	1.498-2.324	<0.001
No analizada	1.529	1.280-1.826	<0.001

Tabla 4. Exposición a VM en los primeros 3ddv por Histología de Placenta.

Lo mismo ocurre cuando analizamos el efecto de la edad gestacional sobre la exposición a VM durante la hospitalización (Tabla 5).

No VM durante hospitalización (EG controlado por Corticoides, sexo y histología de placenta)	OR	95% IC	p
Corioamnionitis	2.566	1.912-3.444	<0.001
Placenta vascular	1.756	1.442-2.138	<0.001
Normal	2.756	1.977-3.842	<0.001
No analizada	1.846	1.490-2.286	<0.001

Tabla 5 Exposición a VM durante la Hospitalización por Histología de placenta.

En cuanto a la necesidad de surfactante encontramos también una reducción (OR 0.631; 95% IC 0.576-0.690 p<0.001) por cada aumento en semanas de edad gestacional (Por cada aumento de edad gestacional en semanas se reduce al menos un 31% la necesidad de surfactante) (Ilustración 56).

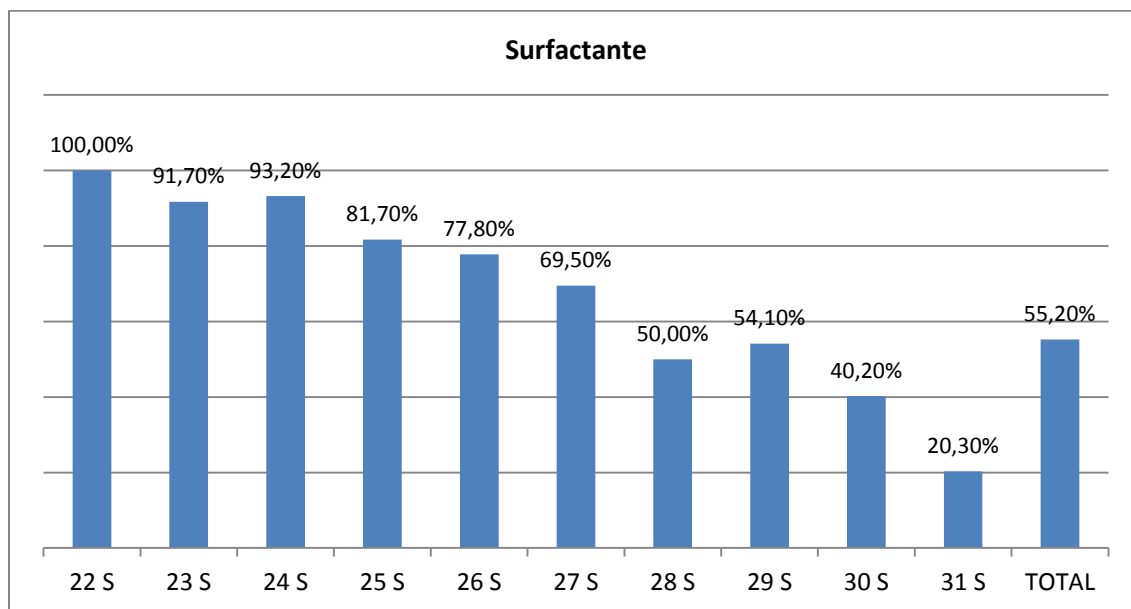


Ilustración 56. Administración de surfactante por Edad Gestacional en semanas.

Efecto de la EG sobre Mortalidad.

Ajustado por el resto de factores perinatales (Sexo, corticoides prenatales y histología placentaria), por cada aumento en semanas de EG la supervivencia aumenta 1,97 veces (Tabla 6 y Ilustración 57).

Supervivencia	OR	95% IC	p
Edad Gestacional (semanas)	1.976	1.709-2.286	<0.001

Tabla 6 Efecto de la edad gestacional en semanas sobre la supervivencia ajustada por Sexo, Corticoides prenatales e Histología de Placenta.

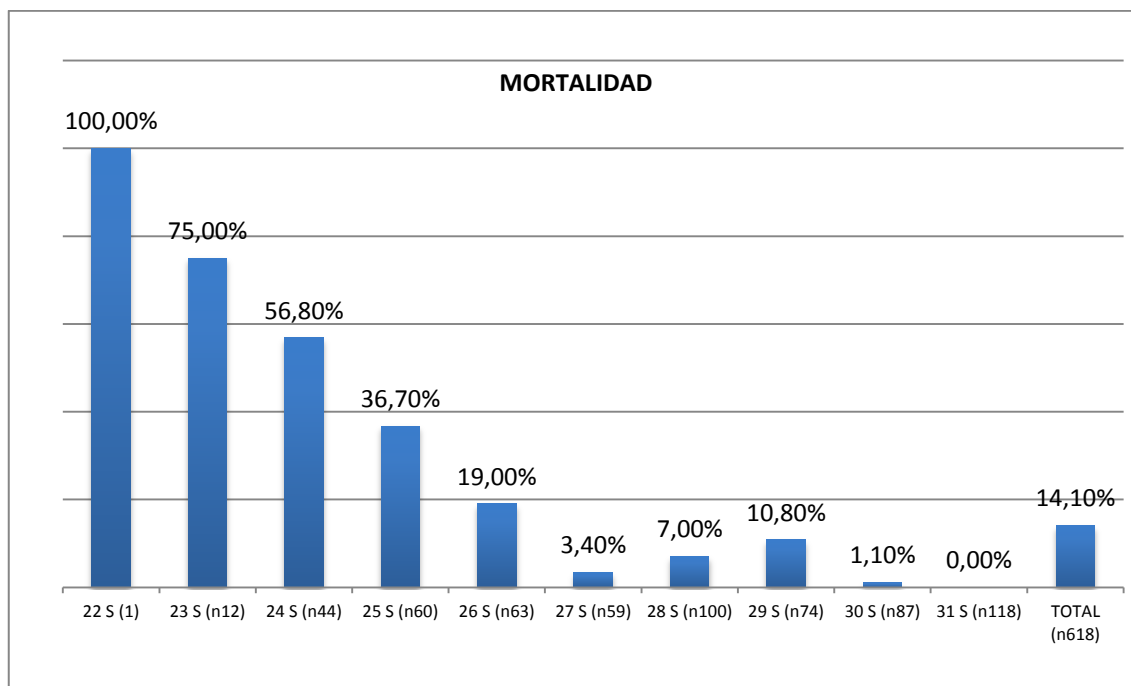


Ilustración 57: Mortalidad por edad gestacional en semanas.

Efecto de la EG sobre la incidencia de Displasia Broncopulmonar.

El efecto de la EG sobre el diagnóstico de DBP moderada-severa (2-3) en supervivientes se ve modificado por los corticoides prenatales. Si no hay corticoides el efecto de la edad gestacional sobre el diagnóstico de DBP 2-3 es mayor. Por cada aumento de la edad gestacional en semanas se reduce al menos un 45% el diagnóstico de DBP 2-3 en ausencia de tratamiento con corticoides y un 28% en caso de tratamiento con ciclo completo de corticoides (Tabla 7 y 8) (Ilustración 58 y 59).

DBP 2-3 (ajustada por sexo, Corticoides prenatales e histología placentaria)	OR	95% IC	p
Edad Gestacional (semanas) Con corticoides	0.632	0.550-0.725	<0.001
Edad Gestacional (semanas) sin corticoides	0.415	0.313-0.550	<0.001

Tabla 7. Efecto de la edad gestacional sobre la DBP 2-3 (interacción con corticoides prenatales)

DBP 0-1 (ajustada por sexo, Corticoides prenatales e histología placentaria)	OR	95% IC	p
Edad Gestacional (semanas) Con corticoides	1.585	1.380-1.820	<0.001
Edad Gestacional (semanas) sin corticoides	2.411	1.817-3.198	<0.001

Tabla 8. Efecto de la edad gestacional sobre DBP 0-1 (interacción con corticoides prenatales).

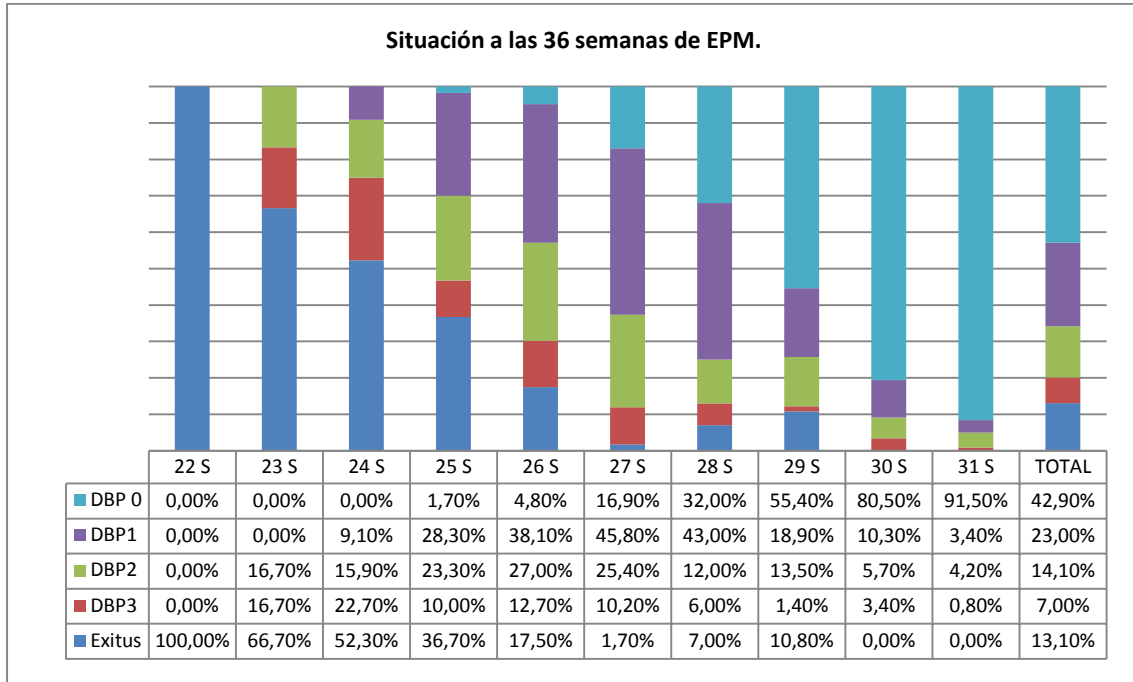


Ilustración 58 Situación a las 36 semanas de EPM por EG en semanas.

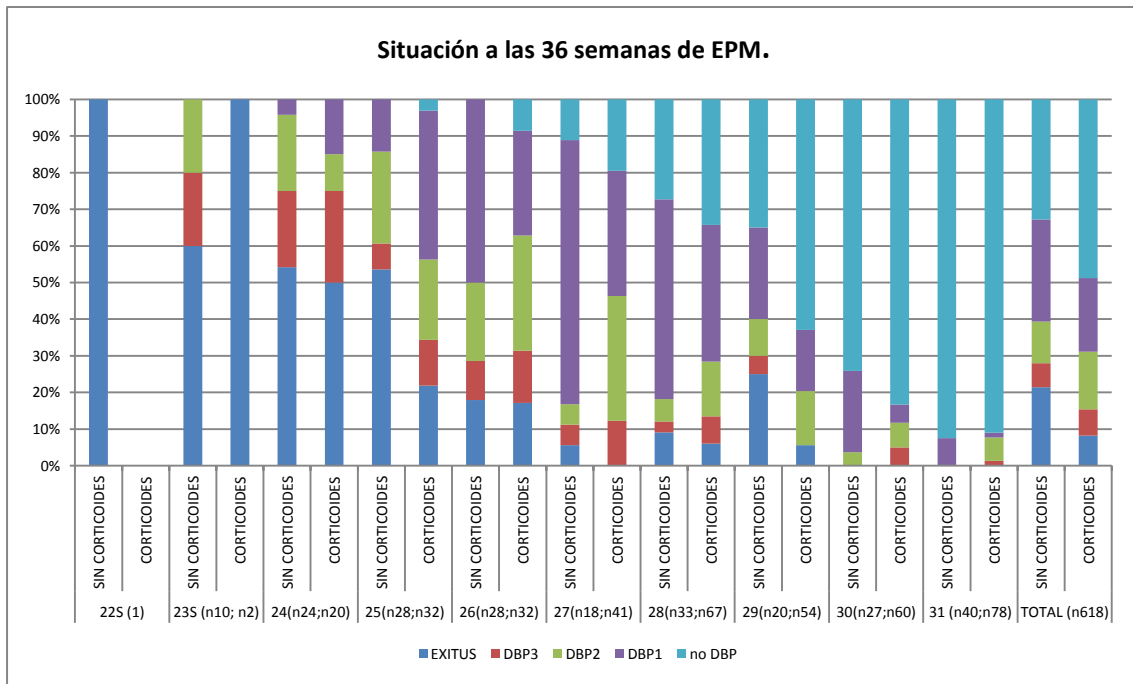


Ilustración 59 Situación a las 36 semanas de EPM por EG y corticoides prenatales.

Efecto de la EG sobre Supervivencia libre de Displasia Broncopulmonar 2-3 (SL-DBP 2-3).

En nuestra población, cuando analizamos el efecto de la edad gestacional, ajustado por el resto de factores perinatales, sobre la SL-DBP 2-3 encontramos una interacción con los corticoides antenatales, siendo el efecto mayor cuando no hay exposición a los mismos. De esta forma, por cada aumento de edad gestacional en semanas la supervivencia libre de DBP 2-3 aumenta **2.474 (95% IC 1.999-3.077; p<0.001)** en ausencia de tratamiento con corticoides y **1.787 (95% IC 1.569-2.036; p<0.001)** con tratamiento completo con esteroides prenatales (*Ilustración 61*).

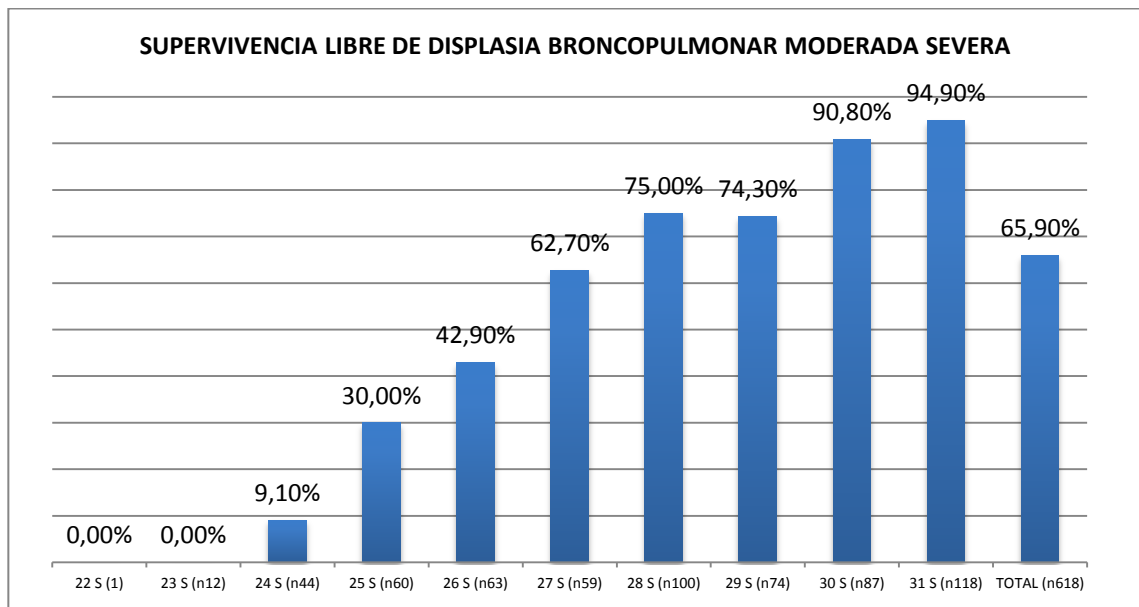


Ilustración 60. SL-DBP 2-3 por Edad Gestacional (EG) en semanas.

Por cada aumento de edad gestacional en semanas la SL-DBP 2-3 aumenta en 4,7 veces (95% IC 1,5-14,5; p= 0,007) en el menor de 26 semanas , 2,2 (95% IC 1,4-3,2; p<0,001) en los pacientes de 26 a 29 semanas de gestación y 2,6 (95% IC 1,6-4,3; p<0,001) en los pacientes de 29 a 32 semanas de gestación ajustado por el resto de factores prenatales.

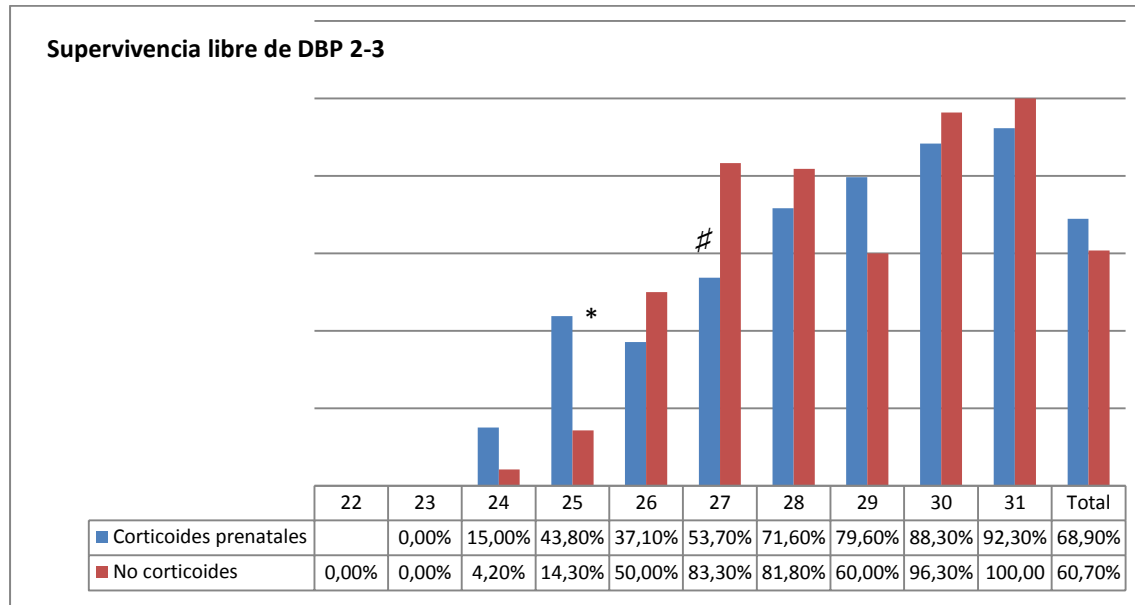


Ilustración 61 SL-DBP 2-3 por EG y Corticoides prenatales . * P=0,023; #P= 0,041.

Si consideramos la supervivencia libre de las formas graves de DBP (SL-DBP 3) ya no se produce la interacción con los corticoides aumentando en 1,976 (95% IC 1,745-2,239) por cada aumento en edad gestacional en semanas (Ilustración 62 y 63).

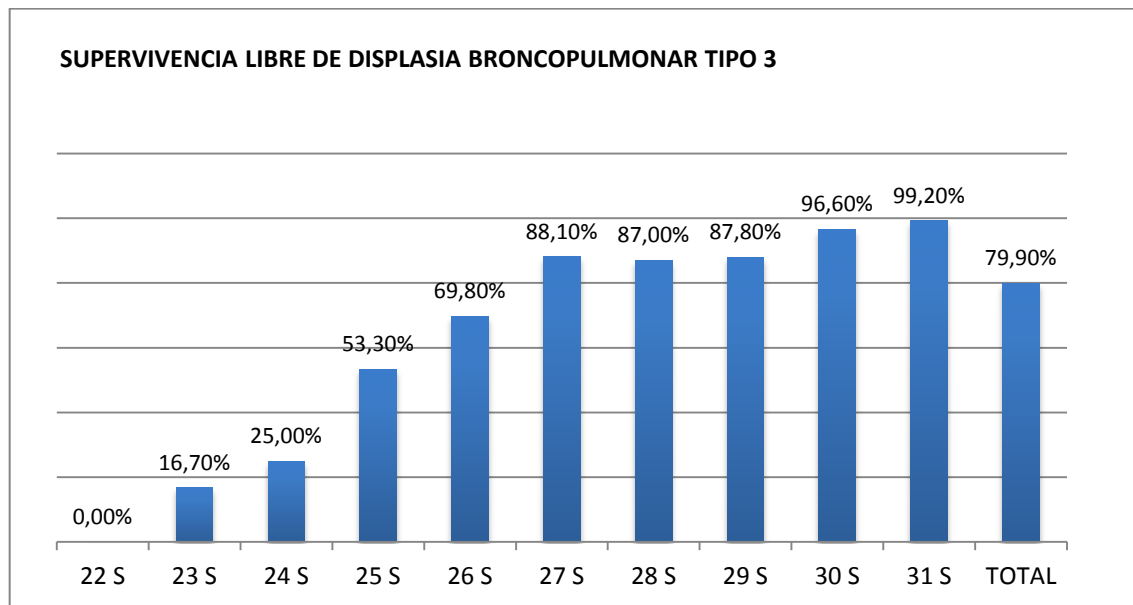


Ilustración 62. Supervivencia libre de DBP tipo 3 por EG.

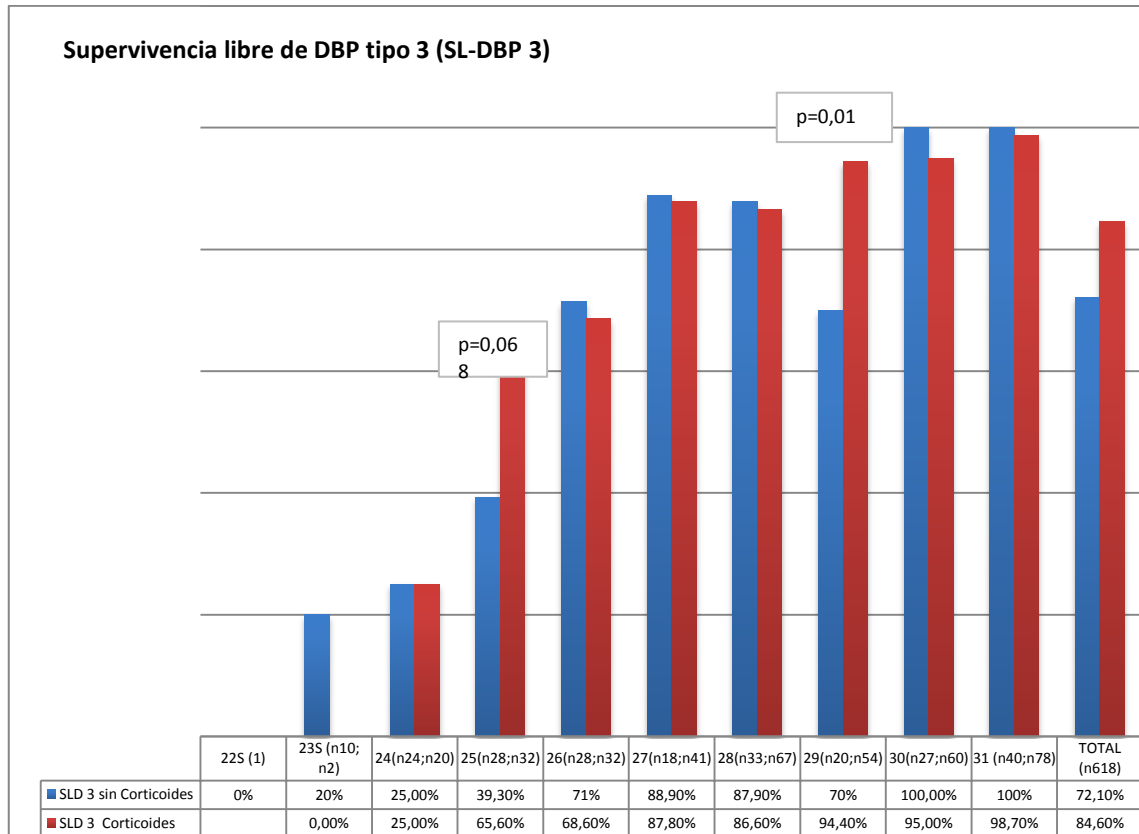


Ilustración 63 SL-DBP 3 por EG y corticoides prenatales

Como veremos posteriormente, la necesidad de ventilación mecánica es un factor fundamental relacionado con el desarrollo de DBP y dado que la prematuridad también se relaciona con una mayor necesidad de ventilación mecánica invasiva hemos analizado su efecto conjuntamente.

Al añadir la exposición a ventilación mecánica observamos que ésta actúa como factor de confusión modificándose el efecto de la EG sobre la supervivencia libre de DBP 2-3 con un OR de 1.423 (1.242-1.632) $p < 0.001$ en caso de tratamiento con corticoides y 2.06 (1.646-2.568 $p < 0.001$) sin corticoides, por lo que la edad gestacional sigue siendo un factor clave en el desarrollo de DBP independientemente de la necesidad de ventilación mecánica invasiva (Ilustración 64).

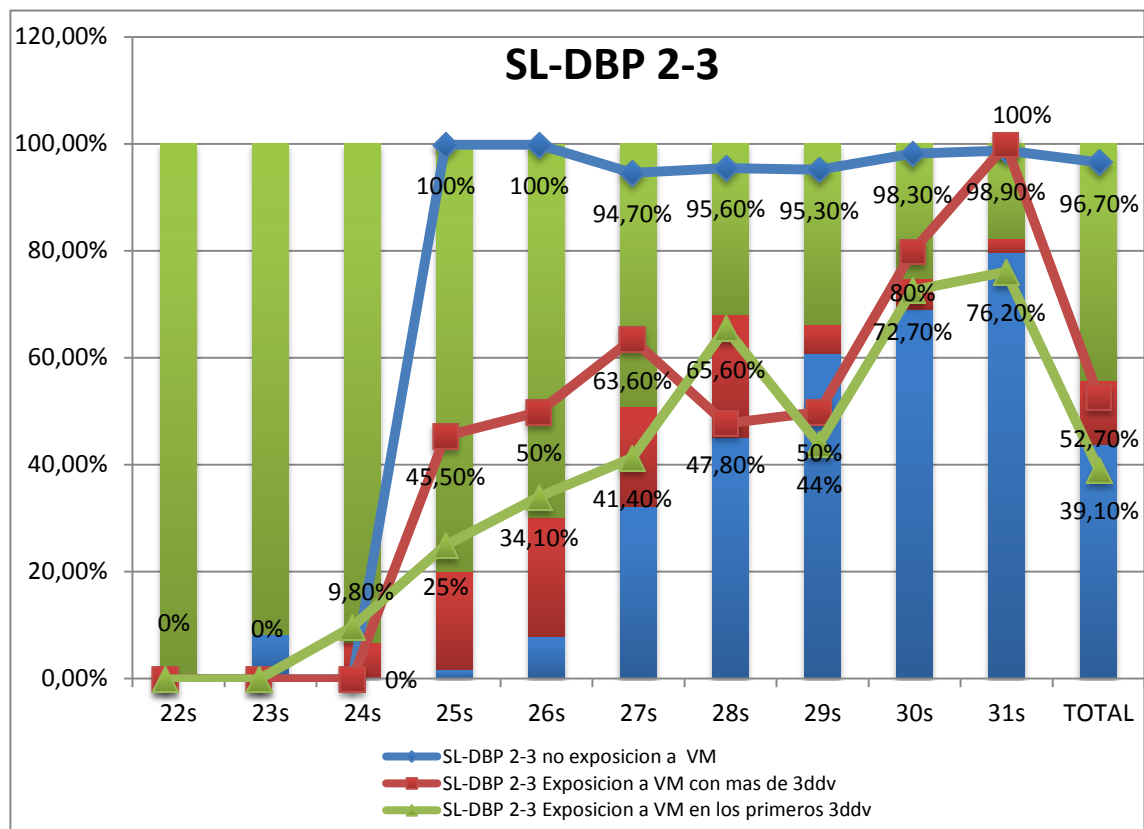


Ilustración 64 Tabla SLD por exposición a VM y semanas de EG

Efecto de la EG sobre la patología neurológica ecográfica al alta.

Por cada aumento en semanas en la EG la Supervivencia Libre de afectación neurológica ecográfica al alta aumenta en 1,69 veces (95% IC 1,528-1,867; $p < 0,001$) ajustado por el resto de factores perinatales (Ilustración 65).

Si consideramos la afectación neurológica en supervivientes encontramos un descenso en 0,732 (95% 0,645-0,831; $p < 0,001$) por cada aumento en edad gestacional o lo que es lo mismo, un ascenso en 1,366 (95% IC 1,204-1,551; $p < 0,001$) en ecografía normal al alta (Ilustración 66).

En cuanto la Supervivencia con escala de neurodesarrollo normal (Test de Brunet-Lézine mayor de 85) encontramos que por cada aumento de edad gestacional la probabilidad de sobrevivir con una puntuación mayor de 85 aumenta al menos un 57,6% (OR 1,804; 95% IC 1,576-2,065; $p < 0,001$) (Ilustración 67).

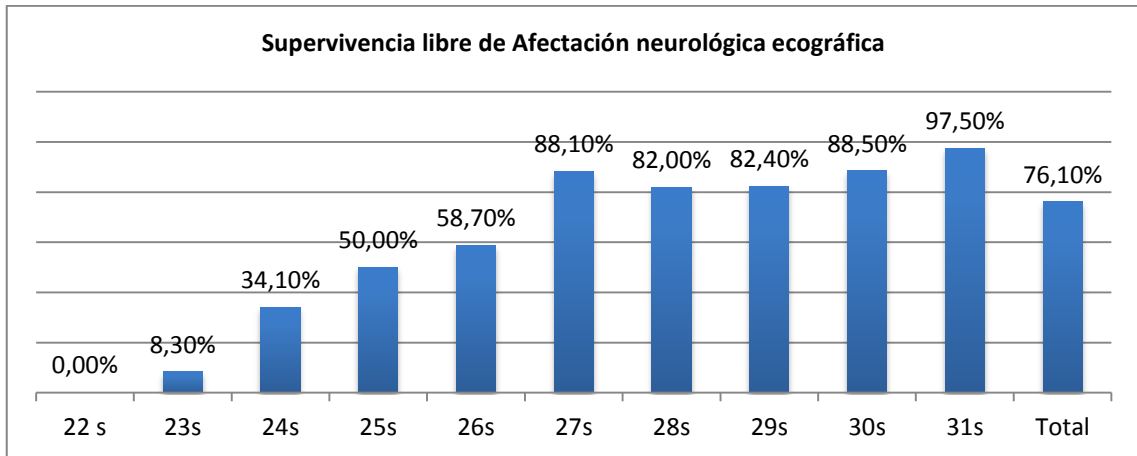


Ilustración 65 Supervivencia libre de afectación neurológica ecográfica al alta por EG.

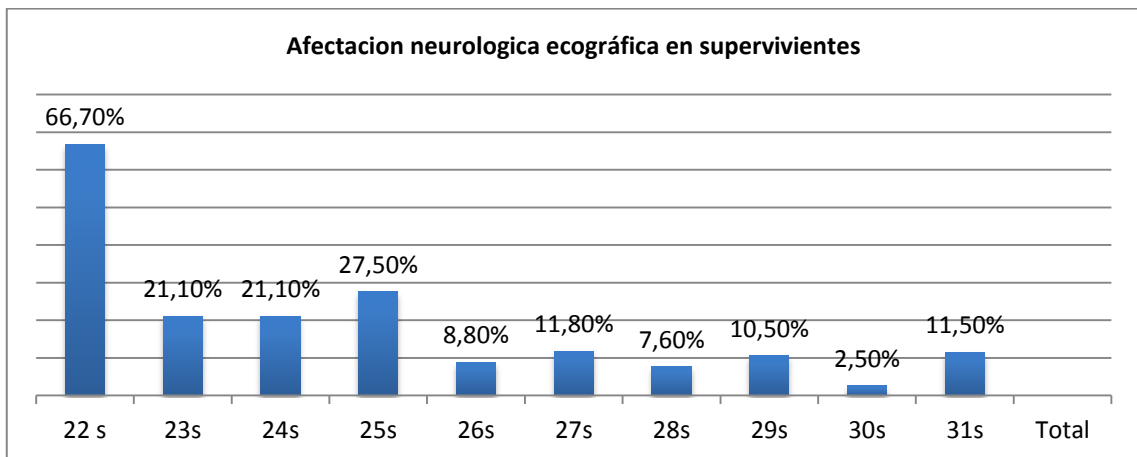


Ilustración 66. Afectación neurológica ecográfica en supervivientes por EG.

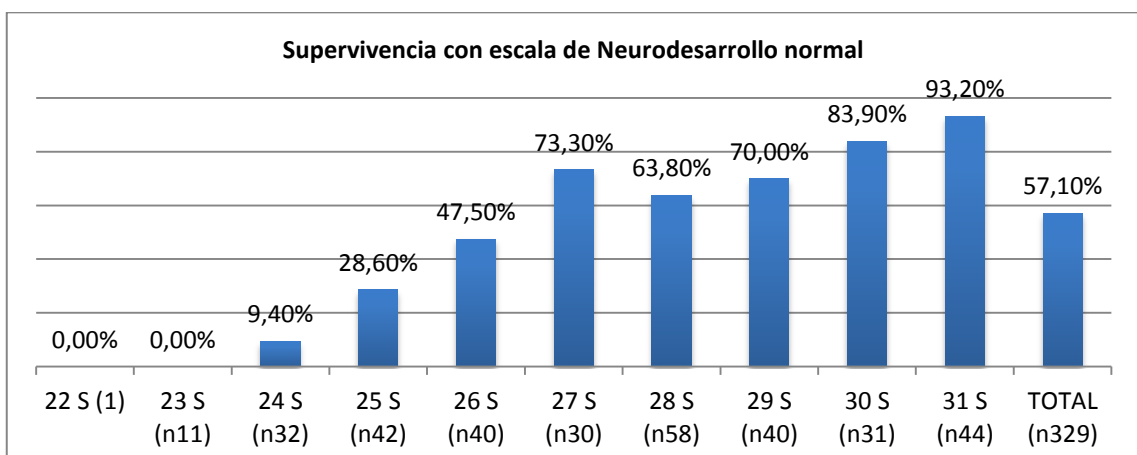


Ilustración 67. Supervivencia con escala de Neurodesarrollo normal a los 2 años (Brunet -Lézine > 85)

6.2.2 Corticoides prenatales.

En nuestra población el 62.9% de los pacientes han recibido un ciclo completo de corticoides previo al parto siendo el porcentaje mayor a mayor edad gestacional (*Ilustración 68*).

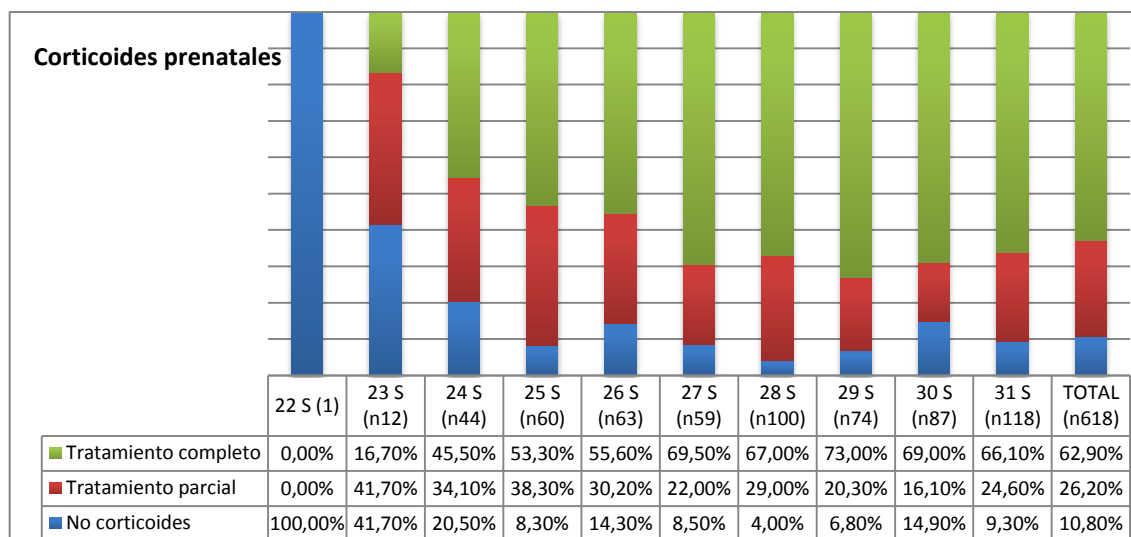


Ilustración 68 Tratamiento con corticoides prenatales por EG en semanas.

Efecto de los corticoides prenatales sobre la morbilidad respiratoria inicial.

Cuando analizamos el efecto de los corticoides prenatales (tratamiento con ciclo completo) sobre la morbilidad respiratoria inicial, ajustado por el resto de factores perinatales, encontramos una disminución en la necesidad de intubación en paritorio en el menor de 29 semanas, una disminución en la necesidad de tratamiento con surfactante exógeno y una disminución en la necesidad de ventilación mecánica invasiva en los primeros 3 días desde el nacimiento (Tabla 9).

	Corticoides prenatales OR (95% IC)	No corticoides o ciclo incompleto OR (95%IC)	p
Intubación en paritorio			
Menor de 26 s	0.317 (0.138 0.726)	3.153 (1.377 7.220)	0.007
26+0 a 28+6 s	0.448 (0.252 0.797)	2.233 (1.255 3.970)	0.006
29+0 a 31+6 s	1.039 (0.533 2.02)	0.962 (0.493 1.877)	0.910
Surfactante	0.473 (0.322 0.696)	2.114 (1.437 3.110)	<0.001
VM 1° 3días de edad.	0.500 (0.341 0.734)	2.000 (1.363 2.935)	<0.001

Tabla 9. Efecto ajustado de los corticoides prenatales sobre la morbilidad respiratoria inicial.

Al analizar su efecto sobre la necesidad de ventilación mecánica durante la hospitalización encontramos una interacción con la el sexo, con una reducción en la necesidad de ventilación mecánica en varones, sin diferencias significativas en las horas totales de ventilación mecánica (Tabla 10).

Necesidad de VM durante la hospitalización (Interacción con el sexo)			
	Corticoides OR 95% IC	No corticoides OR 95% IC	p
• Varones	0.447 (0.259 0.772)	2.235 (1.295 3.860)	0.004
• Mujeres	1.299 (0.643 2.625)	0.770 (0.381 1.554)	0.465
Horas totales VM	-25,958 (-113,367- 61,451)		0.560

Tabla 10. Efecto ajustado de los corticoides prenatales sobre la necesidad de VM durante la hospitalización.

Tras realizar el análisis anterior estratificado por sexo, encontramos cómo el efecto encontrado sobre la morbilidad respiratoria se produce a expensas de su efecto en varones (Tabla 11 y 12).

Intubación en paritorio	Corticoides 95% IC	No corticoides OR (95%IC)	p
Varones	0,440 (0,267-0,727)	2,272 (1,376 -3,750)	0,001
Mujeres	0,816 (0,440-1,510)	1,226 (0,662-2,271)	0,517

Tabla 11. Efecto ajustado de los corticoides prenatales sobre la intubación en paritorio. Interacción con sexo.

Surfactante	0,473 (0,322 – 0,696)	2,114(1,437 3,110)	<0,001
Varones	0,379 (0,230 0,624)	2,641 (1,602 4,355)	<0,001
Mujeres	0,675 (0,363 1,254)	1,482 (0,798 2,752)	0,212
VM en los primeros 3 días.	0,500 (0,341 0,734)	2,000 (1,363 2,935)	<0,001
Varones	0,420 (0,258 0,684)	2,382 (1,462 3,881)	<0,001
Mujeres	0,671 (0,358 1,256)	1,491 (0,796 2,793)	0,212

Tabla 12. Efecto ajustado de los corticoides prenatales sobre la necesidad de surfactante y VM en los primeros 3 días de edad (Interacción con sexo).

Efecto de los corticoides prenatales sobre la mortalidad.

Cuando analizamos el efecto de los corticoides prenatales sobre la mortalidad ajustado por el resto de factores perinatales (edad gestacional, sexo y histología placentaria) encontramos un aumento de la Supervivencia en Varones, especialmente en menores de 29 semanas (Tabla 14 e Ilustración 70).

En mujeres los corticoides prenatales no modifican la supervivencia, Sin considerar la interacción, los corticoides prenatales aumentan 1,77 veces (1,035-3,026) la supervivencia (Tabla 13).

Supervivencia	OR (95% IC)	P
Varones	3,48 (1,68 7,194)	0,001
Mujeres	0,623 (0,259 1,502)	0,292
Global	1,770 (1,035 3,026)	0,037

Tabla 13 Efecto ajustado de los corticoides prenatales sobre la supervivencia (interacción con sexo).

Mortalidad (Corticoides)	OR	95% IC	P
Menor de 26s			
* varones	0,245	0,082 0,733	0.012
* Mujeres	1,712	0,473 6,199	0.413
26+0-28+6	0,799	0,315 2,029	0.637
* Varones	0,338	0,140 0,815	0,016
* Mujeres	No valorable (0% mortalidad sin corticoides)		
29+0-31+6	0,320	0,078 1,306	0.112
* Varones	0,559	0,112 2,783	0,559
* Mujeres	No valorable (0% mortalidad con corticoides)		

Tabla 14. Efecto ajustado de los corticoides prenatales sobre la mortalidad estratificado en grupos de EG y sexo

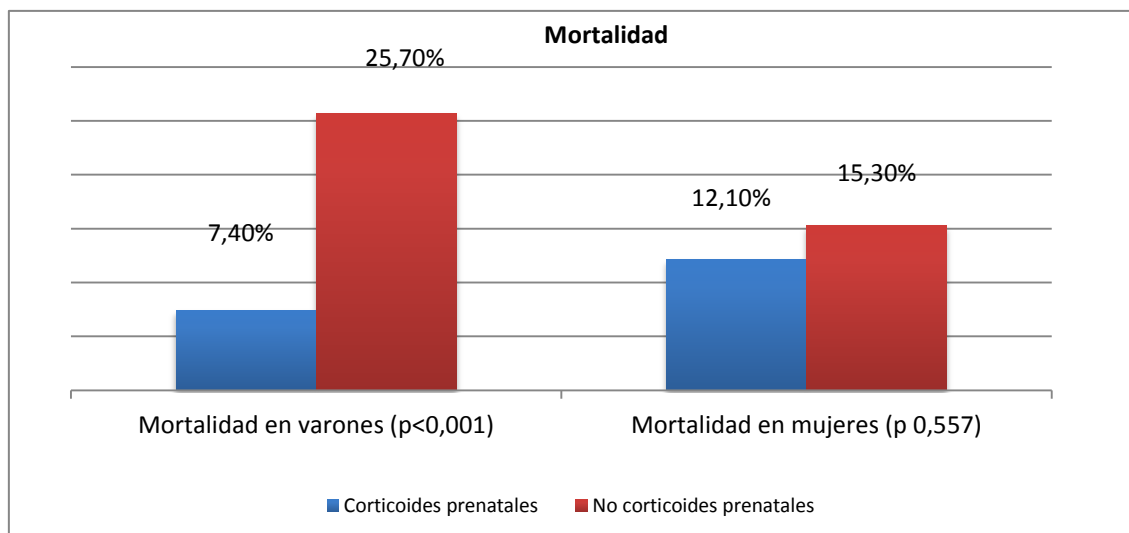


Ilustración 69: Efecto de los corticoides prenatales sobre la mortalidad en función del sexo.

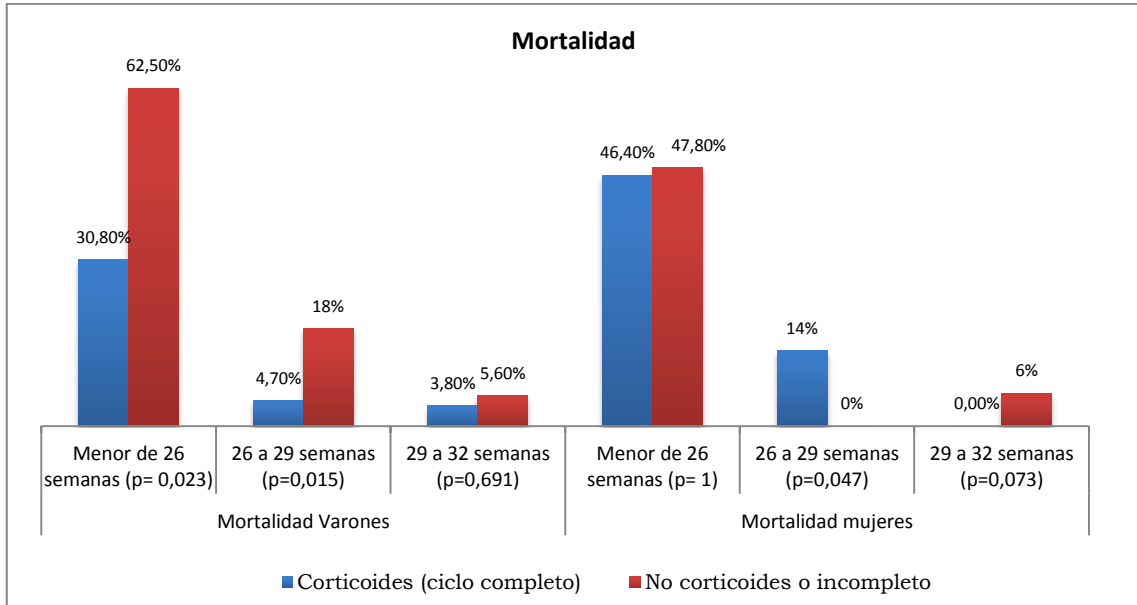


Ilustración 70. Efecto de los corticoides prenatales sobre la mortalidad por grupos de Eg y sexo.

Efecto de los corticoides prenatales sobre la incidencia de Displasia Broncopulmonar

Al analizar el efecto de los corticoides en la incidencia de DBP moderada severa en supervivientes, en mujeres no encontramos diferencias significativas (Ilustración 71). En varones, encontramos una interacción con la con la edad gestacional (Ilustración 72).

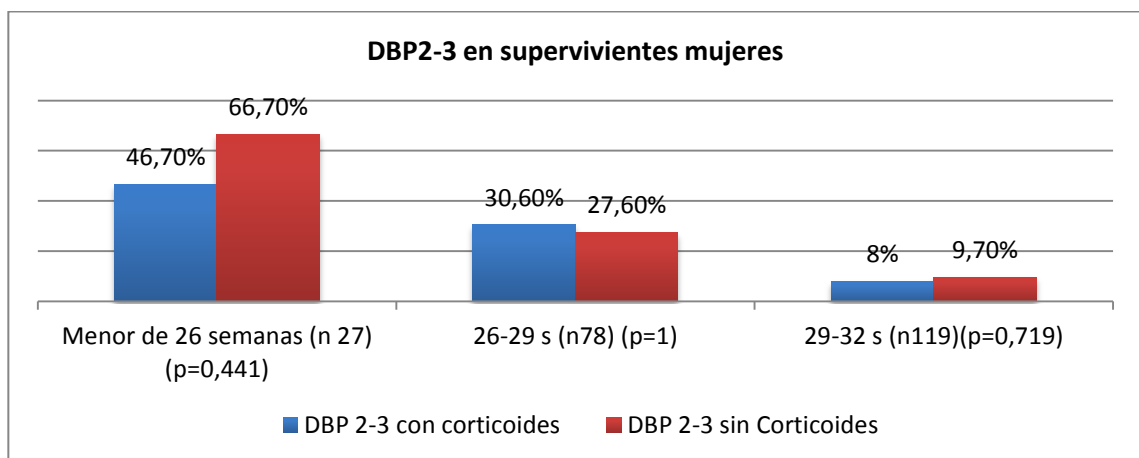


Ilustración 71 DBP 2-3 en supervivientes mujeres en función del tratamiento con corticoides prenatales

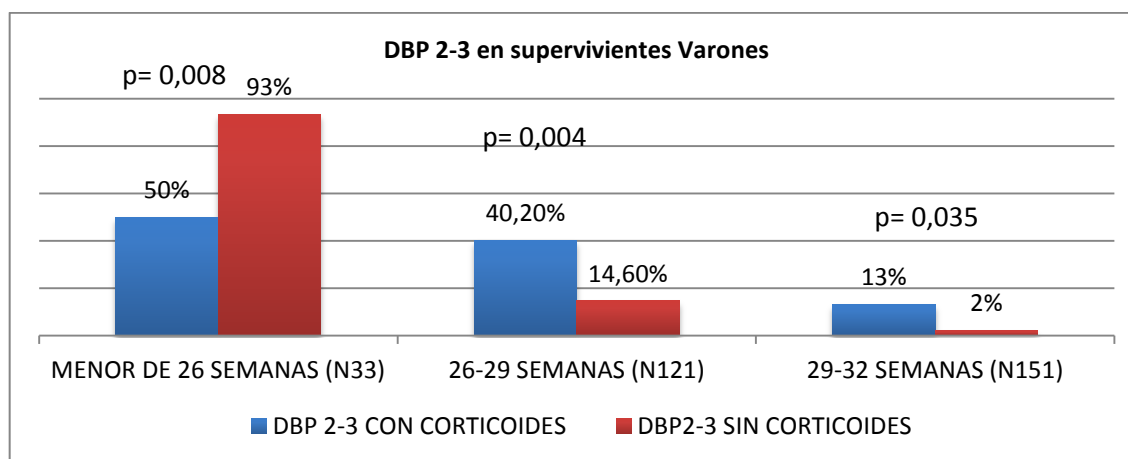


Ilustración 72. DBP 2-3 en supervivientes varones en función del tratamiento con corticoides prenatales

Ajustado por el resto de factores prenatales, en varones, en el menor de 26 semanas los corticoides disminuyen la incidencia de DBP 2-3, en los pacientes entre 25+6 y 28+6 la aumentan y en el mayor o igual a 29 semanas el aumento no resulta significativo (Tabla 15).

DBP 2-3 en Supervivientes	OR	95% IC	P
Mujeres	1,063	0,491-2,302	0,877
*Menor de 26s	0,758	0,130-4,424	0,758
*26+0-28+6	2,882	0,767-10,825	0,117
*29+0-31+6	0,791	0,190-3,299	0,748
Varones (sin considerar interacción)	2,084	1,071-4,056	0,035
*Menor de 26s	0,053	0,005-0,601	0,018
*26+0-28+6	3,957	1,493-10,488	0,006
*29+0-31+6	6,475	0,809-51,814	0,078

Tabla 15. Efecto ajustado de los corticoides prenatales sobre la incidencia de DBP moderada-severa en supervivientes.

DBP 3 en Supervivientes	OR	95% IC	P
Global	1.173	0.556 -2.474	0.675
Varones	1,412	0,526-3,789	0,493
Mujeres	0,951	0,293-3,085	0,934
*Menor de 26s	0,953	0,262-3,466	0,942
*26+0-28+6	1,533	0,517-4,54	0,441
*29+0-31+6	1,224	0,124-12,035	0,836

Tabla 16. Efecto ajustado de los corticoides prenatales sobre la incidencia de DBP 3 en supervivientes

Al analizar el impacto de los corticoides prenatales sobre la incidencia de DBP severa en supervivientes (DBP 3) no encontramos diferencias significativas ni en varones ni en mujeres, tampoco cuando se estratifica por grupos de edad gestacional (Tabla 16).

Es decir, el efecto se debe a una modificación en la incidencia de las formas moderadas de DBP (Tabla 17) . Los corticoides prenatales se asocian a una disminución en la DBP moderada en Varones con edad gestacional menor de 26 semanas (OR 0,184 95% IC 0,036-0,932) y a un aumento en el mayor de 26 semanas, tanto en el grupo de 26 a 29 semanas (OR 4,448; 95% IC 1,408-14,058) como en el grupo de 29 a 32 semanas (OR 2,112; 95% IC 1,007-4,428). En mujeres no produce efecto significativo en ninguno de los grupos (Tabla 17).

DBP 2 en Supervivientes	OR	95% IC	P
Mujeres	1,046	0,451-2,430	0,916
*Menor de 26s	0,664	0,106-4,149	0,661
*26+0-28+6	3,252	0,762-13,871	0,261
*29+0-31+6	1,087	0,458-2,579	0,850
Varones (sin considerar interacción)	2,278	1,098-4,722	0,027
*Menor de 26s	0,181	0,036-0,932	0,041
*26+0-28+6	4,448	1,408-14,058	0,006
*29+0-31+6	2,112	1,007-4,428	0,048

Tabla 17. Efecto ajustado de los corticoides prenatales sobre la incidencia de DBP moderada en supervivientes.

Efecto de los corticoides prenatales sobre la Supervivencia libre de Displasia Broncopulmonar,

Encontramos nuevamente una interacción con la edad gestacional por lo que realizamos una estratificación por grupos de edad gestacional:

- **En el menor de 26 semanas** los corticoides se asocian a un aumento en la SL-DBP 2-3 en varones controlado únicamente por edad gestacional, dado el tamaño muestral.

SL-DBP 2-3 en Menor de 26 semanas (n 117) Ajustado por EG		
SLD 2-3 (n22)*	5,33 (1,812 15,679)	0,002
Varones* (n10)	20,647 (2,422 176,028)	0,006
Mujeres*(n12)	1,900 (0,490 7,363)	0,353

Tabla 18. Efecto ajustado de los corticoides prenatales sobre la SLD en el menor de 26 semanas.

Si consideramos supervivencia libre de DBP tipo 3 (n 45) encontramos como los corticoides prenatales aumentan la SL-DBP 3 en varones, produciéndose

este efecto a expensas del aumento en la supervivencia dado que no modifican la DBP tipo 3. OR 0,953 95% IC (0,262-3,466) p 0,942.

SL-DBP-3 (n45)* Menor de 26 semanas (n 117) Ajustado por EG		
Varones* (n 25)	3,85 (1,216-12,207)	0,022
Mujeres*(n20)	0,829 (0,228-3,015)	0,776

Tabla 19. Efecto de los corticoides prenatales sobre la SLD 3 en el menor de 26 semanas.

- **En los pacientes con edad gestacional entre 29 y 32 semanas** los corticoides prenatales no ejercen efecto significativo sobre la SL-DBP 2-3. (SLD).

SL.DBP 2-3 29 to 31 (6/7) semanas (n 278) ajustado por EG (OR 95%CI)		
SLD 2-3	0.845 (0.364 1.964)	0.696
Varones	0,456 (0,139-1,50)	0,196
Mujeres	2,028 (0,579-7,057)	0,270
Supervivencia	2,866 (0,750 10,946)	0.124
SLD 3	2.136 (0.667 6.835)	0.201
SL- Afectación cerebral ecográfica	1.552 (0.654 3.683)	0.319

Tabla 20. Efecto ajustado de los corticoides prenatales en los pacientes de 29 a 31+6 semanas.

- **En los pacientes con edad gestacional entre 26 y 29 semanas** los corticoides prenatales se asocian a una disminución en la SL-DBP 2-3. El efecto se debe, como hemos visto al aumento en la incidencia de DBP tipo 2 (moderada) en varones que supera el aumento en la supervivencia, junto con un aumento poco valorable en la mortalidad en mujeres en este grupo de edad gestacional.

SL-DBP 2-3 en 26 a 29 s (ajustado por EG y Histología de placenta)	OR	95% IC	p
Corticoides global	0,478	0,256-0,892	0,020
Corticoides prenatales (Varones)	0,484	0,221- 1.06	0.07
Corticoides prenatales (Mujeres)	0,237	0,065- 0.864	0.029

Tabla 21 Efecto ajustado de los corticoides prenatales sobre la SLD 2-3 en los pacientes de 26 a 29 semana

Varones (136)	Corticoides (86)	No corticoides (50)	p
SL-DBP 2-3	49 (57%)	35 (70%)	0.147
Mortalidad	4 (4.7%)	9 (18%)	0.015
DBP 2-3 supervivientes	33 (40,2%)	6 (14,6%)	0.004
DBP 2 vs DBP * 0-1	23 (31.9%)	4 (10,3%)	0.011
DBP 3 vs DBP 0, 1, 2	10 (12,2%)	2 (4,9%)	0.334

Tabla 22. Efecto no ajustado de los corticoides en varones de 26 a 29 semanas.

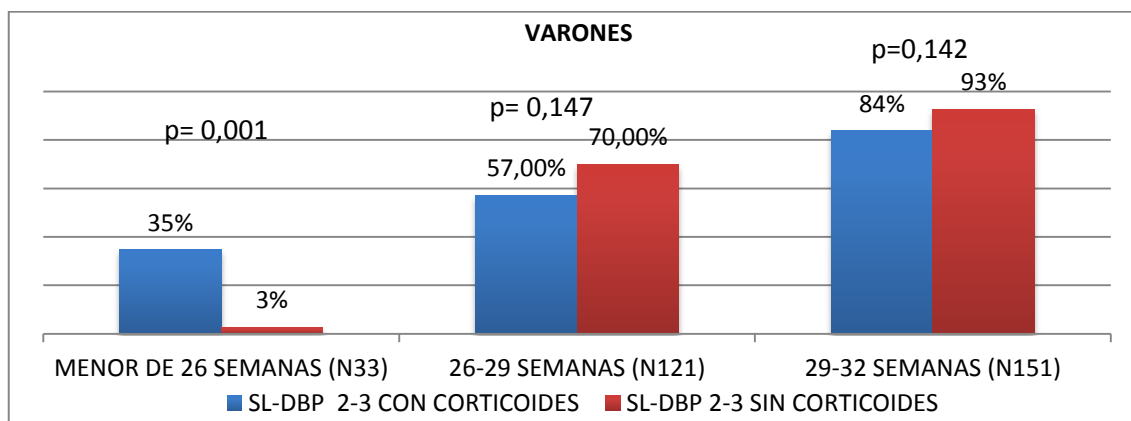


Ilustración 73. SL-DBP 2-3 en varones por EG y corticoides prenatales.

Mujeres (86)	Corticoides (57)	No corticoides(29)	p
SL-DBP 2-3	34 (59.6%)	21 (72.4%)	0.342
Mortalidad	8 (14%)	0 (0%)	0.047
DBP 2-3	15 (30.6%)	8 (27.6%)	1
DBP 2 vs. DBP 0-1*	12 (26.1%)	5 (19.2%)	0.576
DBP3 vs. DBP 0-1 2*	3(10,3%)	3 (6.1%)	0.446

Tabla 23. Efecto no ajustado de los corticoides en mujeres de 26 a 29 semanas.

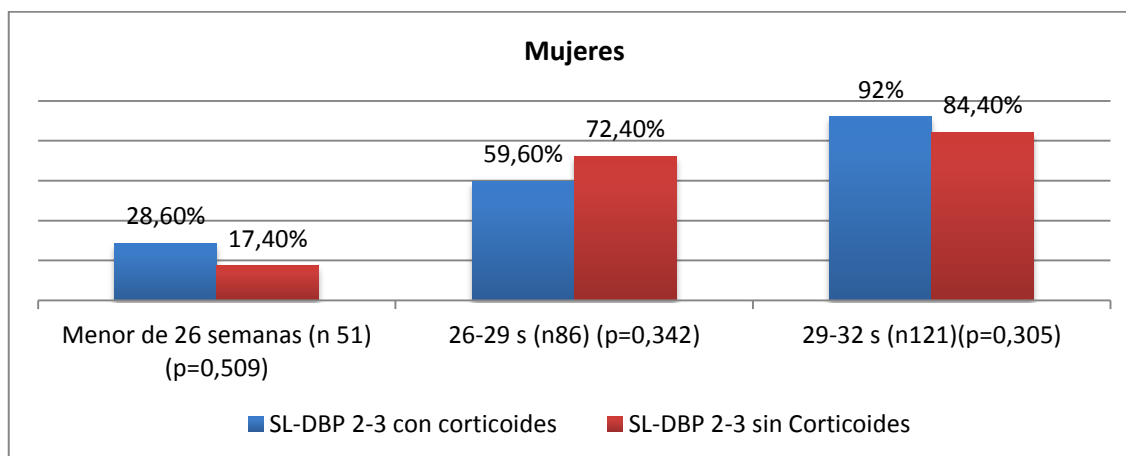


Ilustración 74. SL-DBP 2-3 en mujeres por EG y corticoides prenatales

Cuando analizamos la posible interacción de los corticoides prenatales con los hallazgos de la histología placentaria encontramos diferencias sutiles en el efecto de los corticoides prenatales.

Corticoides prenatales en 26 a 29s	SLD 2-3	Muerte o DBP 2-3	P
Global	0.478 (0.256 -0.892)	2.191 (1.127 - 4.256)	0.020
Patología Vasculat (n70)	0.329 (0.111 -0.976)	3.043 (1.025 - 9.039)	0.045
Histología normal (n 49)	0.163 (0.030 -0.892)	6.133 (1.121- 33.560)	0.036
Histología inflamatoria (n55)	0.19 (0.034- 1.056)	5.261 (0.947- 29.237)	0.058
Placenta no analizada (n48)	3.158 (0.760-13.120)	0.317 (0.076- 1.316)	0.114
Supervivencia	1.252 (0.493 3.179)	0.799 (0.315 2.029)	0.637

Tabla 24. Efecto de los corticoides prenatales en la SL-DBP 2-3 en los pacientes de 26 a 29 semanas en función de la histología placentaria.

Si se analiza conjuntamente los pacientes mayores de 26 semanas (n 501) encontramos que los corticoides prenatales disminuyen la SLD 2-3 OR 0,570 95% IC 0,342-0,952 p 0,032.

Estratificado por sexo encontramos como el efecto es significativo únicamente en varones: OR 0,473; 95% IC 0,247-0,907; P=0,024); Mujeres: OR 0,728; 95% IC 0,315-1,683; p=0,457).

En resumen, encontramos un efecto beneficioso del tratamiento con corticoides prenatales tanto en la morbilidad respiratoria inicial como en la mortalidad y displasia broncopulmonar en supervivientes en los pacientes varones menores de 26 semanas.

En los pacientes varones de 26 a 29 semanas los corticoides se asocian con un aumento en la supervivencia (4,7% vs 18%; p 0,015) OR (0,338 95% IC 0,140-0,815) y con un aumento en la incidencia de DBP, mas de las formas moderadas (31,9% vs 10,3%; p 0,011) que de las graves (12,2% vs 4,9%; p 0,334) en supervivientes.

En los pacientes varones entre 29 y 32 semanas de gestación los corticoides prenatales no modifican la supervivencia 3,8% vs 5,6% p= 0,691, aumentando la DBP en supervivientes 13% vs 2% (p=0,035) sin efecto significativo en la SL-DBP 2-3.

En mujeres los corticoides prenatales disminuyen la SL-DBP sólo en el grupo de 26 a 29 semanas, efecto derivado de un aumento en la mortalidad poco valorable dado el escaso número de pacientes (14% vs 0%; p 0,047).

Los corticoides prenatales aumentan la SL-DBP 3 únicamente en varones (OR 1,996; 95% IC 1,090-3,655; p= 0,025) a expensas del aumento en supervivencia, sin efecto en las formas graves de DBP (OR 1,401 95% IC 0,523-3,755).

El efecto de los corticoides sobre la DBP moderada en nuestra población depende del sexo y de la edad gestacional al nacimiento, asociándose a un aumento en su incidencia por encima de las 26 semanas.

Efecto de los corticoides prenatales sobre la supervivencia libre de afectación neurológica ecográfica al alta (SL-ANE)

Los corticoides prenatales aumentan 2,18 veces la SL de afectación neurológica ecográfica al alta en nuestra población (OR 2,18 95% IC 1,42-3,34; p <0,001) (Ilustración 75).

Los corticoides se asocian también con una menor proporción de ecografía cerebral patológica al alta en supervivientes ajustado por el resto de factores perinatales (OR 0,462; 95% IC 0,265-0,805; p= 0,006) siendo en este caso más marcado el efecto en varones: OR 0,270 (95% IC 0,110-0,663; p=0,004), no llegando a ser significativo en mujeres: (OR 0,660 95% IC 0,320-1,36; p= 0,259), es decir los corticoides prenatales aumentan en 3,7 veces la probabilidad de ecografía cerebral normal al alta en varones (95% IC 1,508-9,124) (Ilustración 76 y 77; Tabla 25 y 26).

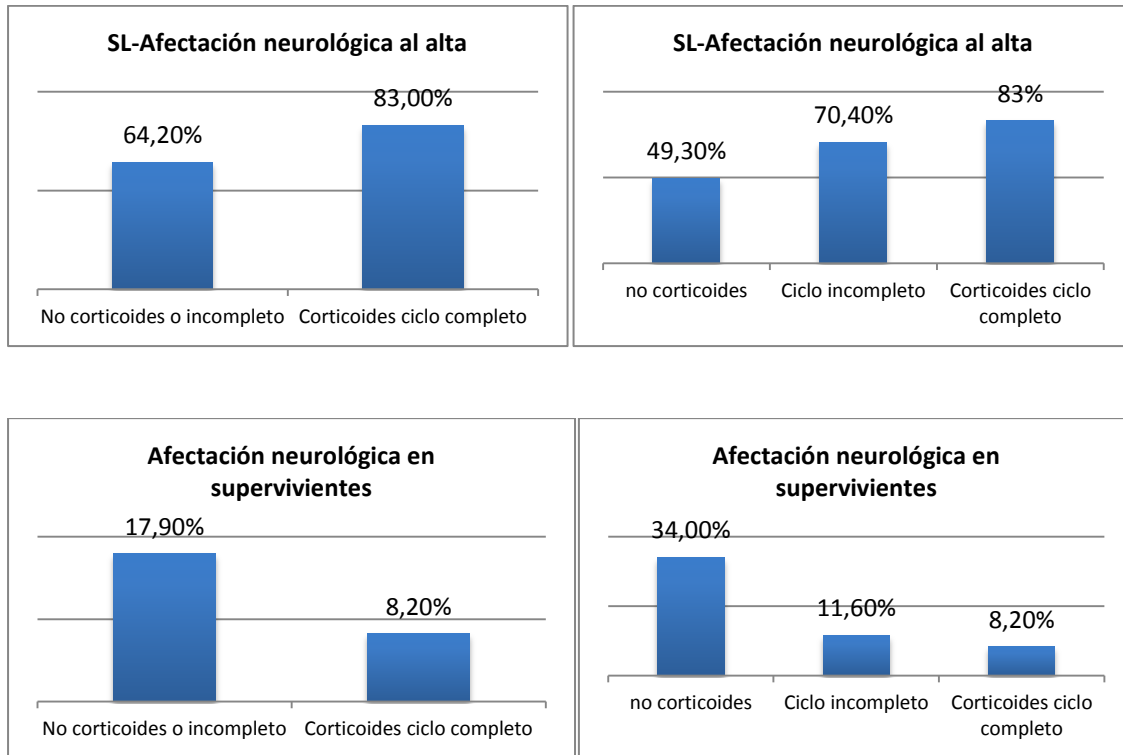


Ilustración 75 Efecto de los corticoides prenatales sobre la morbilidad neurológica.

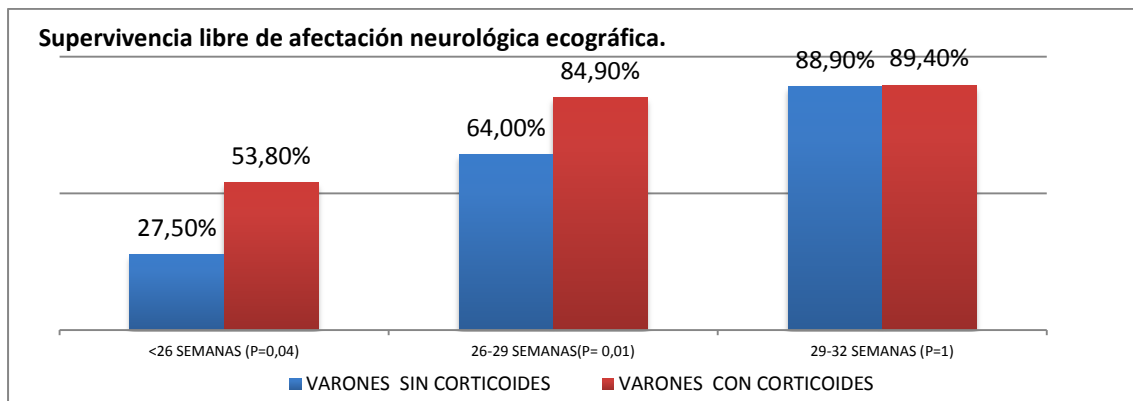


Ilustración 76. Efecto de los corticoides sobre la SL de afectación neurológica ecográfica en varones

Supervivencia libre de afectación neurológica ecográfica Varones (ajustado)	OR	95% IC	p
Menor de 26 semanas	3,36	1,17-9,95	0,028
26-29 semanas	3,177	1,37-7,37	0,007
29-32 semanas	1,27	0,42-3,81	0,670

Tabla 25. Efecto ajustado de los corticoides sobre la SL de afectación neurológica ecográfica en varones.

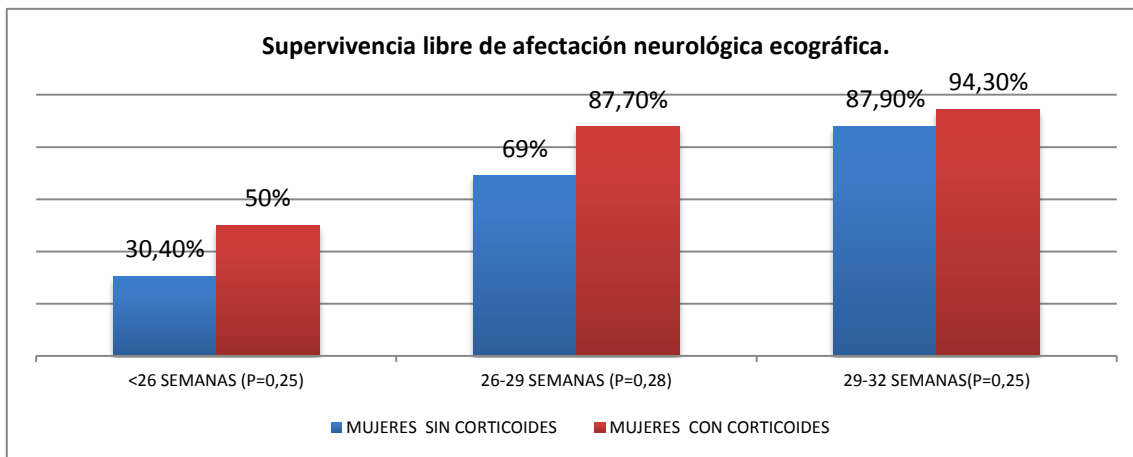


Ilustración 77. Efecto de los corticoides sobre la SL de afectación neurológica ecográfica en mujeres

Supervivencia libre de afectación neurológica ecográfica en Mujeres (ajustado)	OR	95% IC	p
Menor de 26 semanas	1,567	0,449-5,47	0,481
26-29 semanas	1,544	0,526-4,533	0,429
29-32 semanas	2,225	0,542-9,123	0,267

Tabla 26 Efecto ajustado de los corticoides sobre la SL de afectación neurológica ecográfica en mujeres

Si consideramos la Supervivencia con escala de BL mayor de 85 el efecto de los corticoides prenatales depende del sexo con un aumento en 2,53 veces 95% IC 1,223-5,259 en varones, sin encontrar tampoco un efecto significativo en mujeres (OR: 0,736; 95% IC 0,299-1,807; p= 0,503).

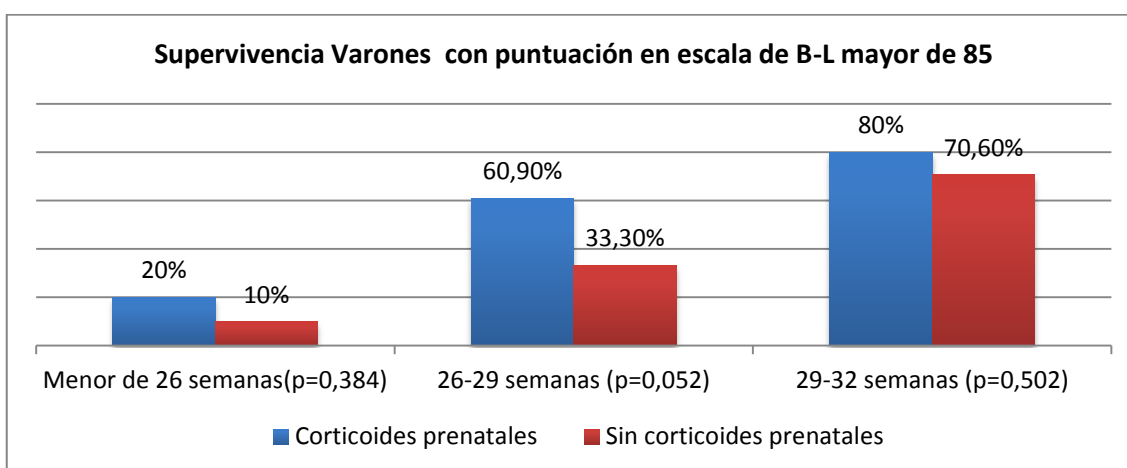


Ilustración 78. Efecto de los corticoides en la Supervivencia con Puntuación en escala de B-L mayor de 85 en varones.

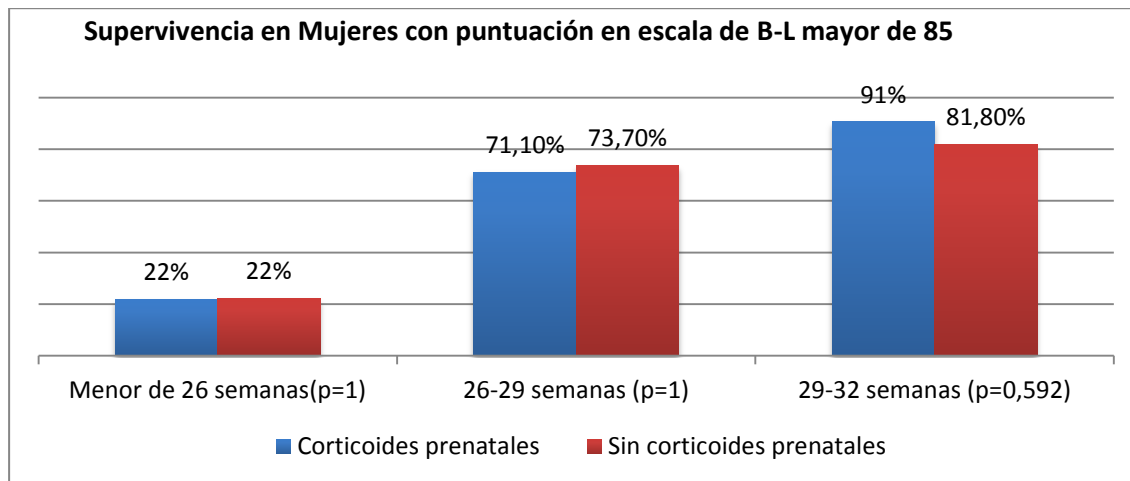


Ilustración 79 Efecto de los corticoides en la Supervivencia con Puntuación en escala de B-L mayor de 85 en mujeres.

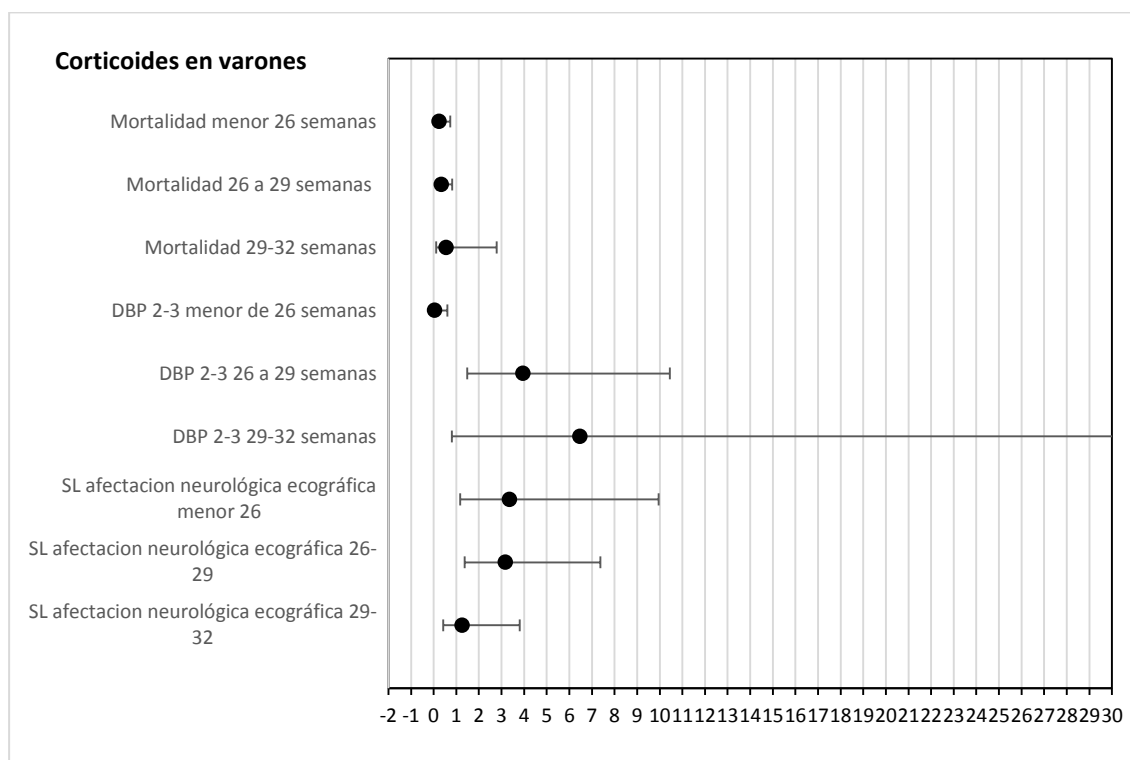


Ilustración 80. Representación del efecto ajustado de los corticoides prenatales en varones.

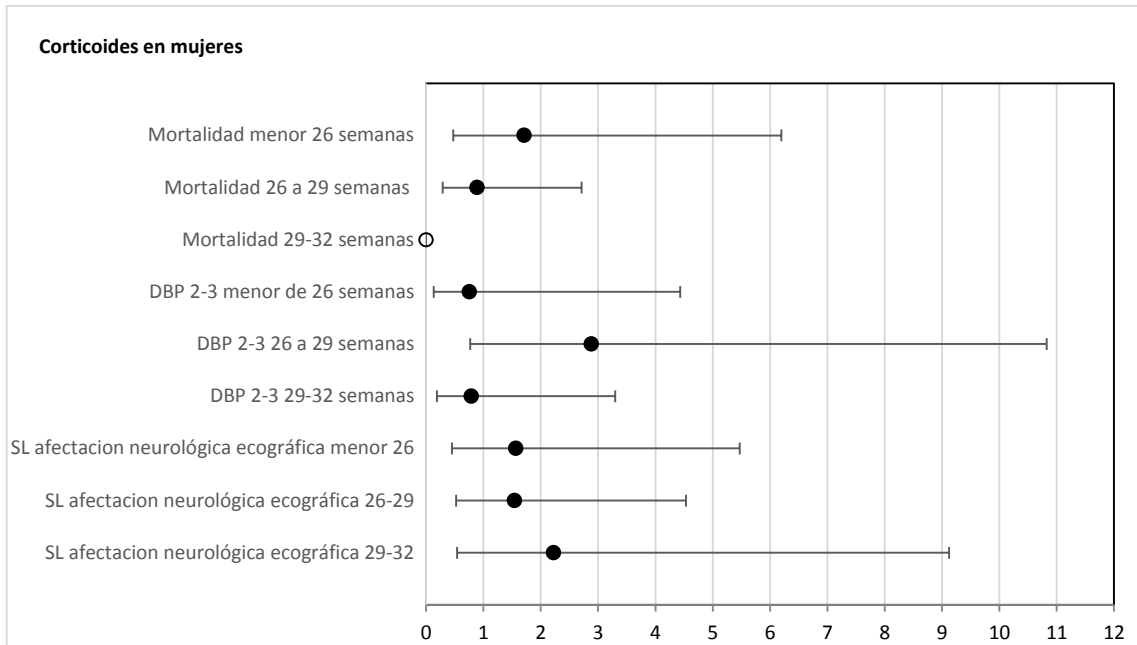


Ilustración 81- Representación ajustada del efecto de los corticoides en mujeres.

6.2.3 Sexo

Efecto del sexo sobre la morbilidad respiratoria inicial

El sexo varón se asocia a un aumento en 1,482 veces la necesidad de VM en los primeros 3 días desde el nacimiento (95% IC 1.019- 2.155; p 0,039) sin encontrar diferencias en la exposición a VM pasados los 3 días de edad (ddv).

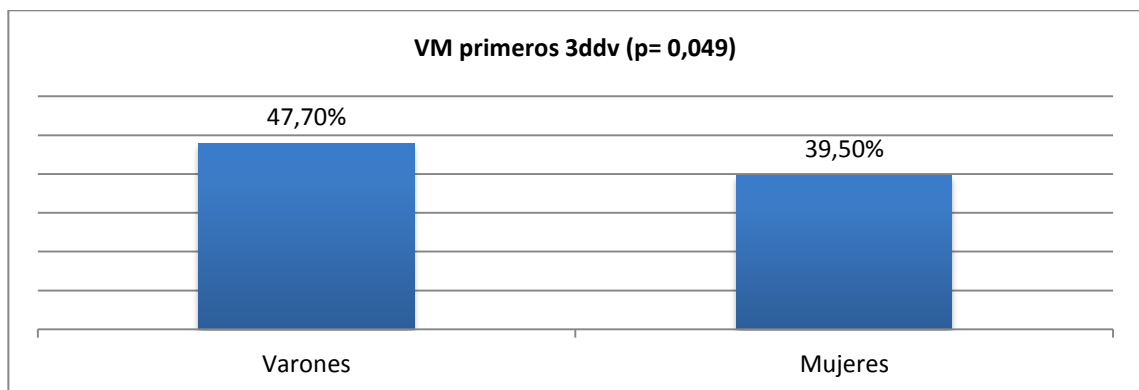


Ilustración 82. Efecto del sexo sobre la necesidad de VM en los primeros 3ddv.

Al analizar el efecto del sexo sobre la necesidad de VM durante hospitalización, encontramos la interacción previa con los corticoides prenatales, vemos cómo el sexo

varón aumenta un 2.8 veces el riesgo de precisar VM cuando no hay corticoides prenatales. En cuanto a la necesidad de surfactante, el sexo varón aumenta 1.5 veces la probabilidad de necesitar surfactante siendo el efecto significativo solo en ausencia de tratamiento con corticoides prenatales.

VM (durante la hospitalización) *	OR	95% IC	P
Sin corticoides (varón)	2.79	1.351-5.796	0.006
Con corticoides (varón)	0.933	0.572-1.521	0.781

Tabla 27. Efecto ajustado del sexo sobre la necesidad de VM durante la hospitalización.

Necesidad de surfactante EG	OR	95% IC	P
Varón	1.527	1.055-2.209	0.025
Sin corticoides (Varón)	2.382	1.193-4.755	0.014
Con corticoides (varón)	1.297	0.833-2.021	0.250

Tabla 28. Efecto ajustado del sexo sobre la necesidad de surfactante.

En el análisis estratificado por grupos de edad gestacional encontramos el en el grupo de 26 a 29 semanas, el sexo mujer aumenta 2,05 veces la probabilidad de no necesitar VM durante la hospitalización sin encontrar diferencias significativas en el menor de 26 ni en el mayor de 29 semanas.

VM (durante la hospitalización)	OR	95% IC	P
Menor 26 s (varón)	No valorable, solo 2 pacientes no precisan VM durante hospitalización		
26-29 s (varón)	2,052	1,1-3,82	0,024
29-32 s (varón)	1,186	0,69-2,039	0,536

Tabla 29. VM durante Hospitalización por sexo y EG en grupos.,

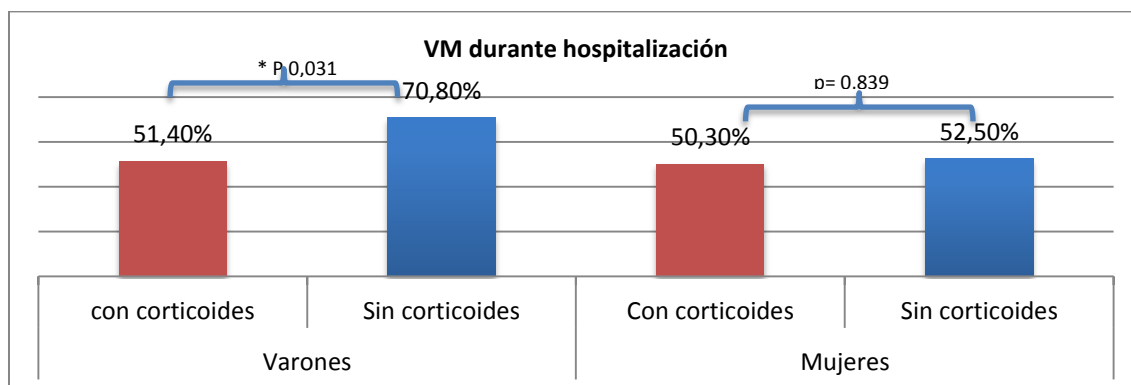


Ilustración 83. Necesidad de VM durante la hospitalización en función del sexo y tratamiento con corticoides prenatales.

Efecto del sexo sobre la mortalidad.

Al analizar el efecto del sexo en la mortalidad encontramos como en nuestra población depende, como hemos visto antes del tratamiento con corticoides prenatales, el sexo varón aumenta la mortalidad cuando no hay corticoides prenatales (Tabla 30 Ilustración 84).

MORTALIDAD POR SEXO (varón)	OR	95% IC	p
No Corticoides prenatales	2.995	1,278-8.835	0.011
Corticoides prenatales	0.529	0.245-1.142	0.105

Tabla 30. Efecto ajustado del sexo sobre la mortalidad.

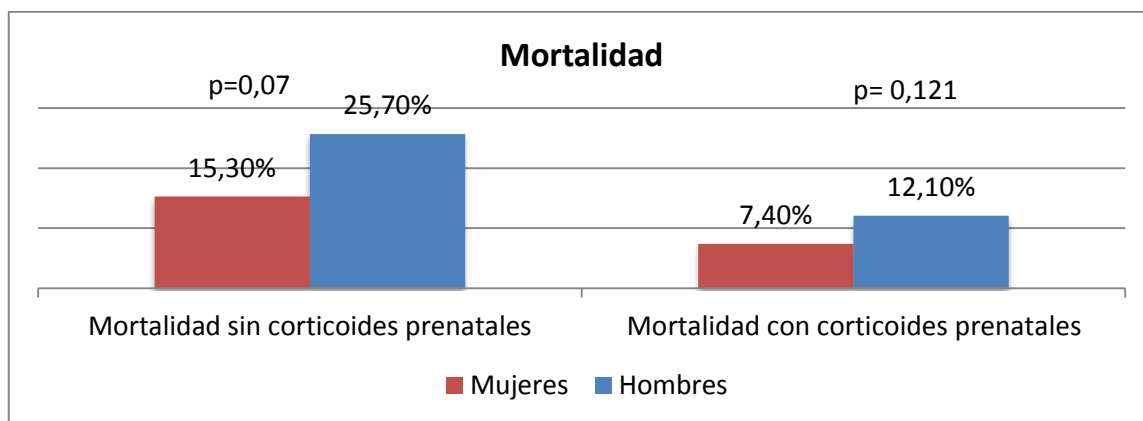


Ilustración 84. Efecto del sexo sobre la mortalidad.

Efecto del sexo sobre la incidencia de Displasia Broncopulmonari

En el caso de diagnóstico de DBP moderada severa en supervivientes no existen diferencias por sexo, ni tampoco en formas graves de DBP.

Sexo (ajustado por Eg, histología placentaria y corticoides)	OR	95% IC	p
DBP 2-3 (mujeres)	0,793	0,492- 1.279	0.341
DBP 3 (Mujeres)	0,929	0,422- 1.909	0.842

Tabla 31. Efecto del sexo sobre la incidencia de DBP en supervivientes.

Efecto del sexo sobre la Supervivencia Libre de Displasia Broncopulmonar.

No existen diferencias en la SL-DBP 2-3 en función del sexo ajustado por el resto de factores.

Sexo (ajustado por Eg, histología placentaria y corticoides)	OR	95% IC	p
SL-DBP 2-3 (mujeres)	1.344	0.879- 2.056	0.172

Tabla 32- Efecto ajustado del sexo sobre la SL-DBP 2-3.

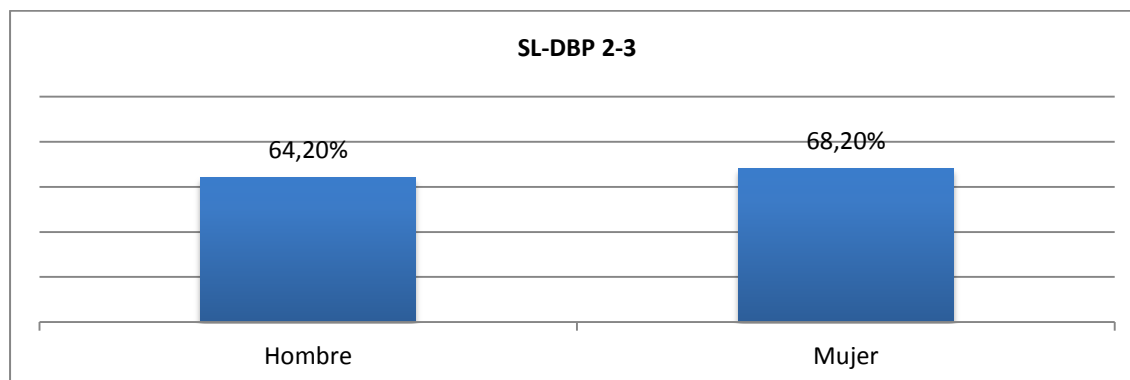


Ilustración 85. SL-DBP 2-3 por Sexo.

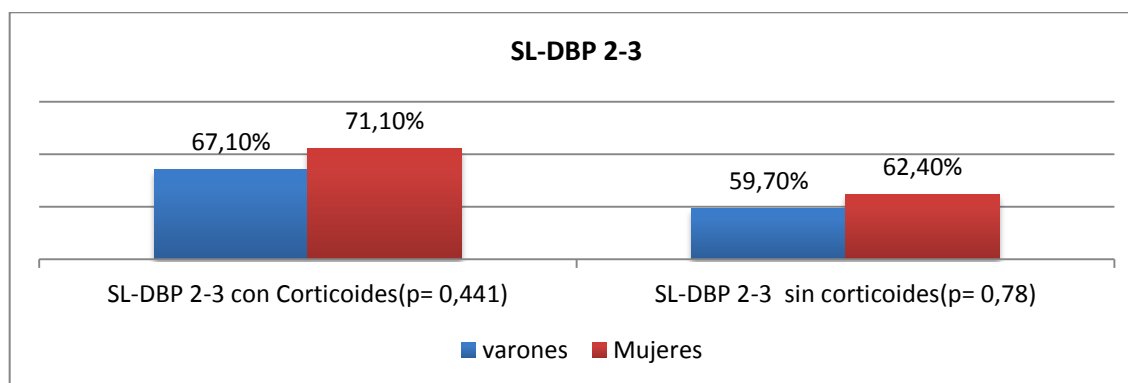


Ilustración 86. SL-DBP 3-3 por sexo estratificado por tratamiento con corticoides prenatales

Efecto del sexo sobre la supervivencia libre de afectación neurológica ecográfica al alta.

No existen diferencias en la afectación neurológica ecográfica en supervivientes en función del sexo ni en la supervivencia libre de afectación neurológica ecográfica al alta OR 1,13 (95% IC 0,739-1,747; p 0,560). Sin embargo, si objetivamos un aumento en la supervivencia con puntuación mayor de 85 en el test de Brunet-Lézine a los 2 años en mujeres en caso de ausencia de tratamiento con corticoides prenatales (OR 4,749; 95% IC 1,793-12,579; p= 0,002), sin diferencias significativas en caso de tratamiento con corticoides prenatales (OR 1,465 95% IC 0,749-2,866). Al analizar la puntuación en el test de B-L en supervivientes, desaparece la interacción con los corticoides prenatales aumentando el sexo mujer en 2,156 veces (95% IC 1,103-4,212; p= 0,025) la probabilidad de una puntuación mayor de 85.

6.2.4 Histología placenta

Los hallazgos encontrados en el análisis histológico de la placenta se encuentran detallados en la Tabla 33.

Placenta con patología vascular	Hipoplasia vellositaria	20
	Zonas de Infarto > 10%	53
	Signos de isquemia crónica	19
	Angioesclerosis	28
	Hematoma	6
	Necrosis	10
	Inmadurez villositaria	2
	Cambios senescentes	5
	Corioangiosis	3
	Placenta ácreta	1
	Edema	1
	Signos involutivos	2
	Melanoma	1
	Hipertrófica	9
	Coriangioma	2
	Congestión vascular	3
	Depósitos fibrina	1
	Placenta hipotrófica	9
Necrobiosis	10	
Placenta con patología inflamatoria	Coriamnionitis	78
	Corioamnionitis y funisitis	47
Placenta normal		136
Placenta mixta	Datos correspondientes a patología vascular e inflamatoria	24
Placenta no analizada		154

Tabla 33 Hallazgos encontrados en la Histología de placenta.

De cara a los análisis posteriores, los casos de placenta mixta se han catalogado como patología vascular ya que estaban informados como coriamnionitis leves en todos los casos predominando los hallazgos de patología vascular.

Encontramos mayor frecuencia de placenta con histología inflamatoria a menor edad gestacional, predominando la patología vascular en mayores de 26 semanas. No hay diferencias en la placenta con histología normal existiendo una mayor proporción de placentas no analizadas en el mayor de 29 semanas (Ilustración 87 y 88).

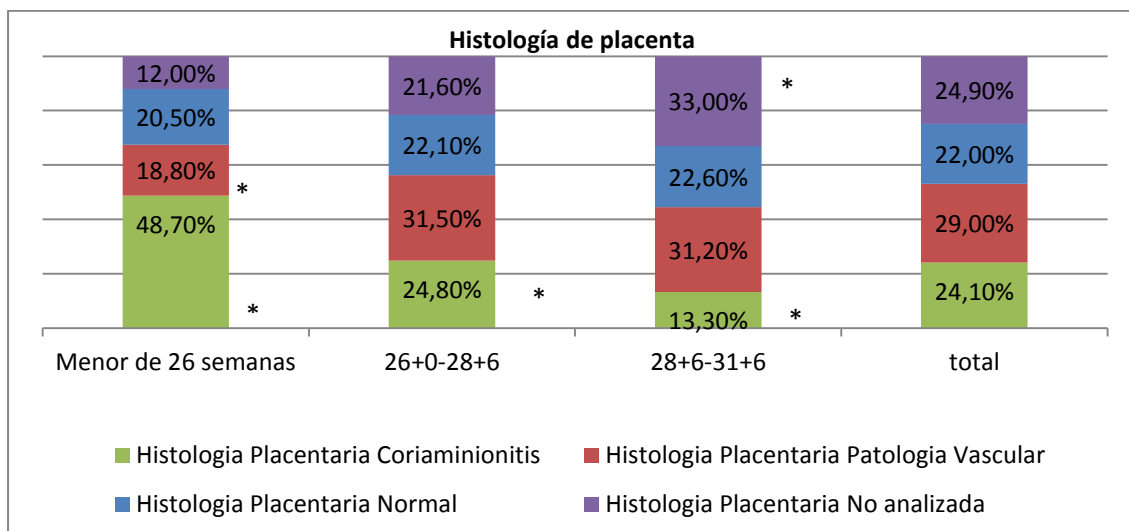


Ilustración 87 Histología de placenta por grupos de edad gestacional * p= 0,001

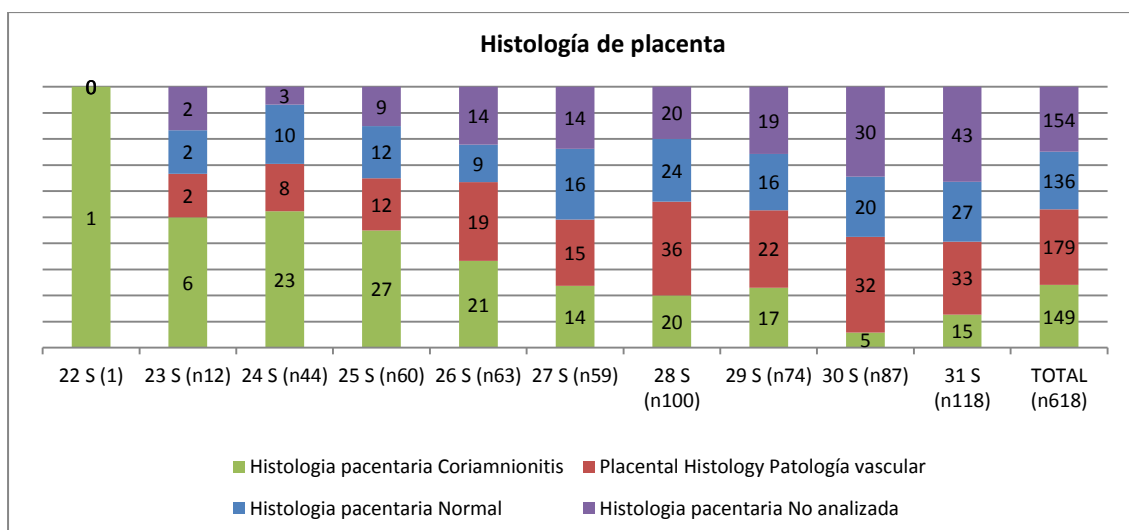


Ilustración 88 Histología de placenta por EG en semanas

Relación entre la causa de parto y la Histología de Placenta.

Tras analizar la causa del parto encontramos una asociación entre las causas vasculares (pre eclampsia, CIR; Pérdida de bienestar fetal, desprendimiento de placenta) con los hallazgos correspondientes a patología vascular en el análisis histológico así como una asociación entre la posible etiología infecciosa (bolsa rota, sospecha de corioamnionitis o parto espontáneo) con los hallazgos correspondientes a coriamnionitis en el estudio de la placenta.

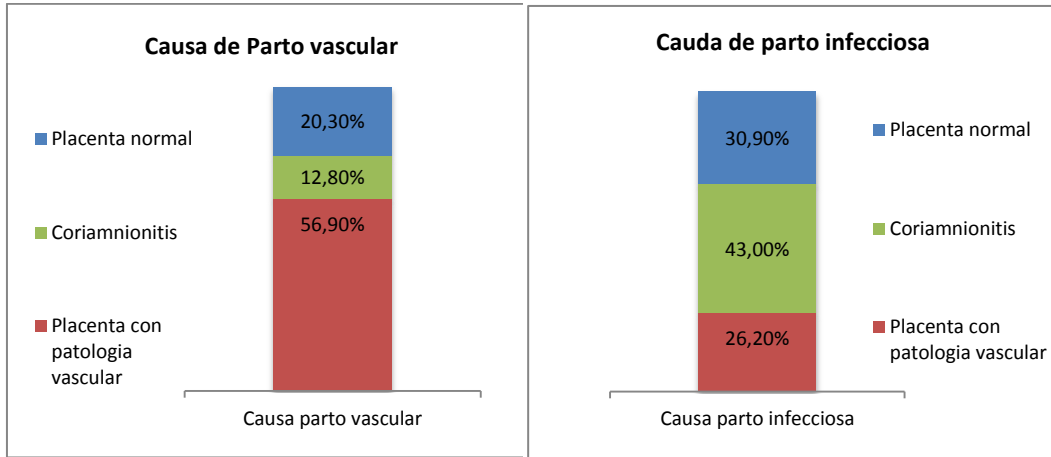


Ilustración 89 Relación entre la causa de parto vascular vs infecciosa, Se objetiva una correlación con la histología de placenta (p= 0,001)

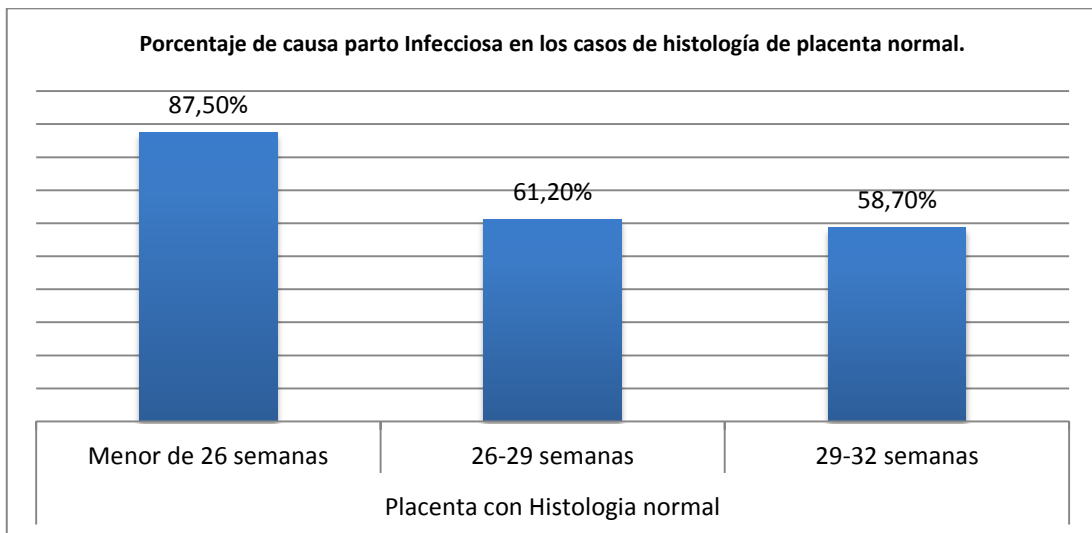


Ilustración 90 Causa de parto en los casos de Histología placentaria normal

Relación entre la histología de placenta y Aislamientos microbiológicos

Encontramos una mayor proporción de aislamientos microbiológicos positivos en la placenta o en exudados maternos extraídos antes del parto en los casos de hallazgos compatibles con coriamnionitis en la histología placentaria (Ilustración 91).

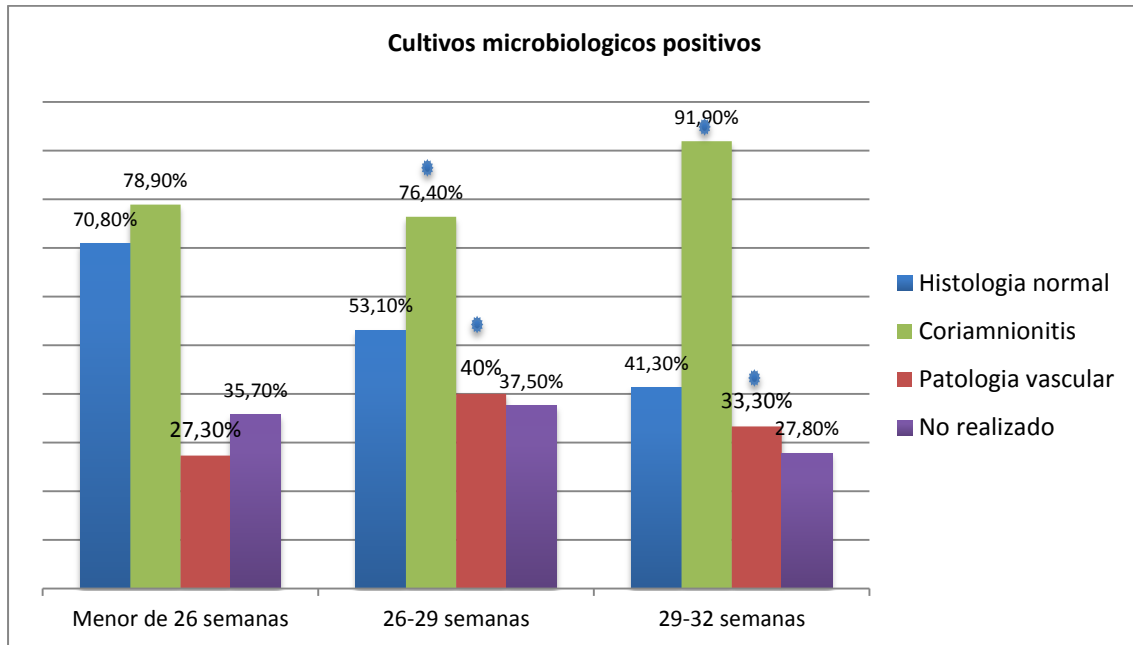


Ilustración 91. Porcentaje de aislamientos microbiológicos positivos por histología de placenta.

Relación entre Histología de placenta y tiempo de ingreso materno.

No se objetivan diferencias significativas en el porcentaje de parto precipitado (tiempo de ingreso materno menor de 24 horas) en función de los hallazgos en la histología de placenta.

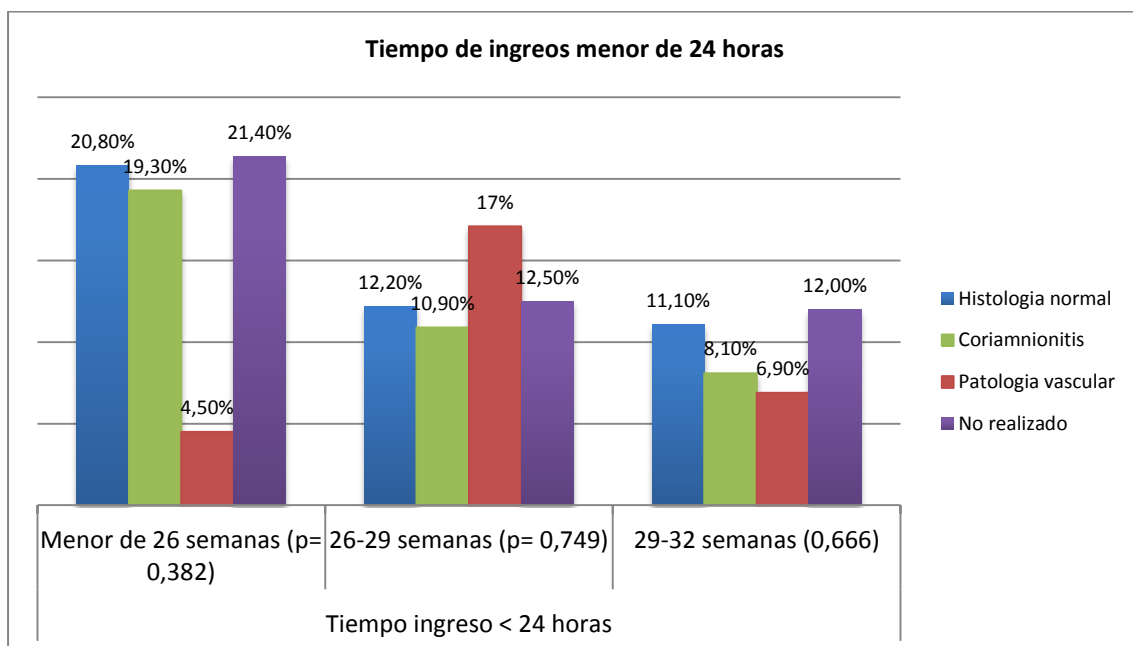


Ilustración 92. Porcentaje de parto precipitado (ingreso menor de 24 horas) por Histología de placenta.

Relación entre los corticoides prenatales y la Histología de la placenta.

Para esclarecer las diferencias entre los pacientes en los que se ha administrado un ciclo completo de corticoides y los que no se ha podido administrar hemos analizado las diferencias en cuanto a los hallazgos en la histología placentaria. Objetivamos como existe una mayor proporción de hallazgos patológicos en la histología placentaria en los pacientes con un ciclo completo de corticoides con mayor proporción de corioamnionitis histológica en el grupo de 26 a 29 semanas (Tabla 34).

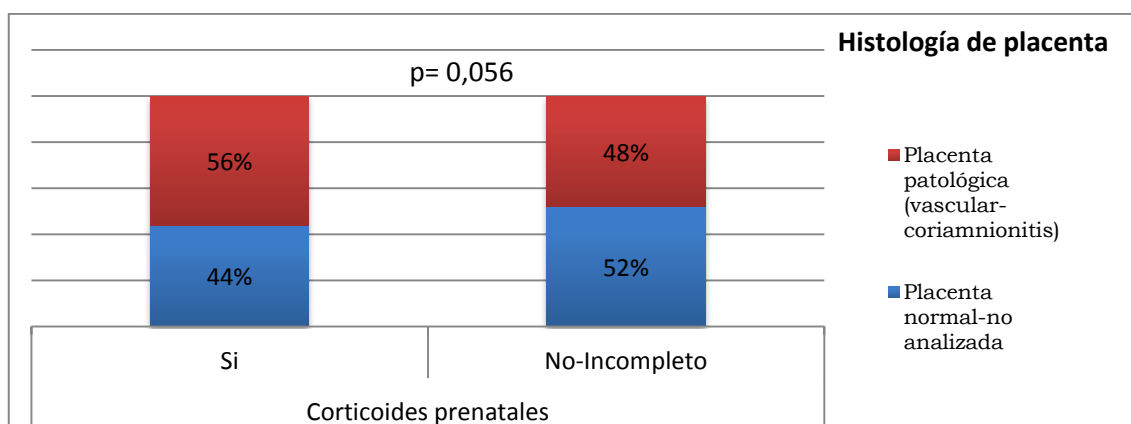


Ilustración 93. Comparativa Histología placentaria patológica y tratamiento con corticoides prenatales. (enlace a discusión)

Corticoides prenatales	Coriamnionitis	Placenta vascular	Placenta normal	No analizada	Total placenta patológica vs normal	
<26 s	No	27 (42,9%)	14 (22,2%)	13(20,6%)	9 (14,3%)	p 0,847
	Si	30 (55,6%)	8 (14,8%)	11 (20,4%)	5 (9,3%)	
26-29 s	No	12 (15,2%)	24 (30,4%)	20 (25,3%)	23 (29,2%)	p 0,011
	Si	43 (30,1%)	46 (32,2%)	29 (20,3%)	25 (17,5%)	
29 -32 s	No	12 (13,8%)	21 (24,1%)	19 (21,8%)	35 (40,2%)	p 0,692
	Si	25 (13%)	66 (34,4%)	44 (22,9%)	57 (29,7%)	

Tabla 34. Histología de placenta por corticoides prenatales.

En cuanto a la causa de parto objetivamos una mayor frecuencia de etiología vascular del parto en los casos de tratamiento con ciclo completo de corticoides, predominado la etiología infecciosa en los pacientes sin o con ciclo incompleto de corticoides (ilustración 94).

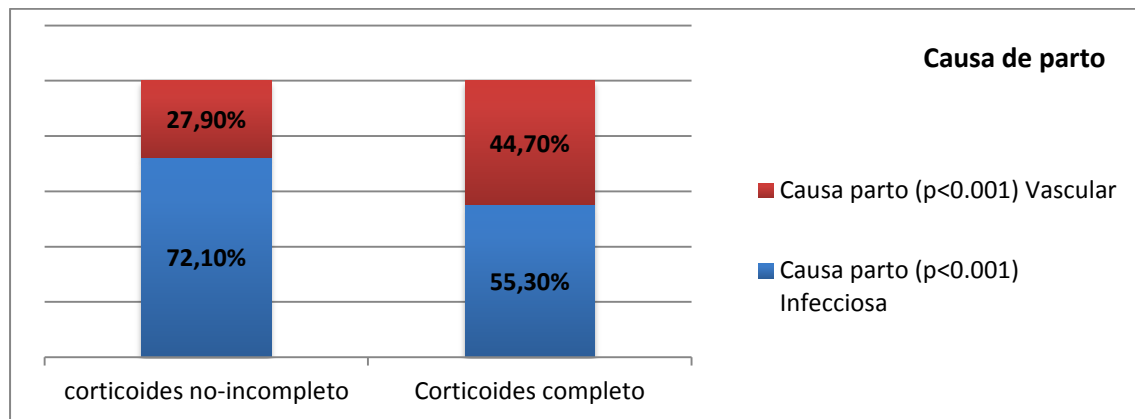


Ilustración 94. Causa de parto por tratamiento con corticoides prenatales.

Efecto de la Histología de placenta sobre la morbilidad respiratoria inicial

Encontramos una interacción del efecto de la histología placentaria sobre la necesidad de ventilación mecánica con la edad gestacional por lo que realizamos un análisis estratificado por grupos de edad gestacional encontrando:

- En el menor de 26 semanas: No diferencias significativas (poco valorable por el escaso tamaño de la muestra condicionado por los pocos pacientes no expuestos a VM a esta edad gestacional):
 - VM primeros 3 días: Coriamnionitis OR 2,26 95% IC 0,525-9,7379; Histología Patología Vascular OR 0,937 95% IC 0,182-4,819)
 - VM durante hospitalización: no valorable dado que únicamente 2 pacientes no precisaron VM durante su hospitalización en este grupo de prematuridad extrema.
- En los pacientes con edad gestacional entre 26+0 y 28+6 semanas
 - VM primeros 3ddv: la coriamnionitis disminuye la necesidad de ventilación mecánica en los primeros 3ddv. OR 0,522 95% IC 0,102- 0,621); No hay diferencias en los casos de histología vascular (OR 0,973; 95% IC 0,447-2,119)

- VM durante hospitalización no hay diferencias en ninguno de los 2 casos Coriamnionitis OR 0,505; 95% IC 0,208-1,225); Placenta Vasculare 1,319, 95% IC 0,57-3,050)
- En los pacientes entre 29+0 y 31+6
 - VM en los primeros 3 días. No hay diferencias ni en coriamnionitis (OR 0,858 95% IC 0,296-2,485) ni en patología vascular (OR 1,74 95% IC 0,787-3,868)
 - VM durante la hospitalización. La placenta con patología vascular aumenta 2,3 veces la necesidad de VM durante la hospitalización (95% IC 1,078-5,007; p 0,031)

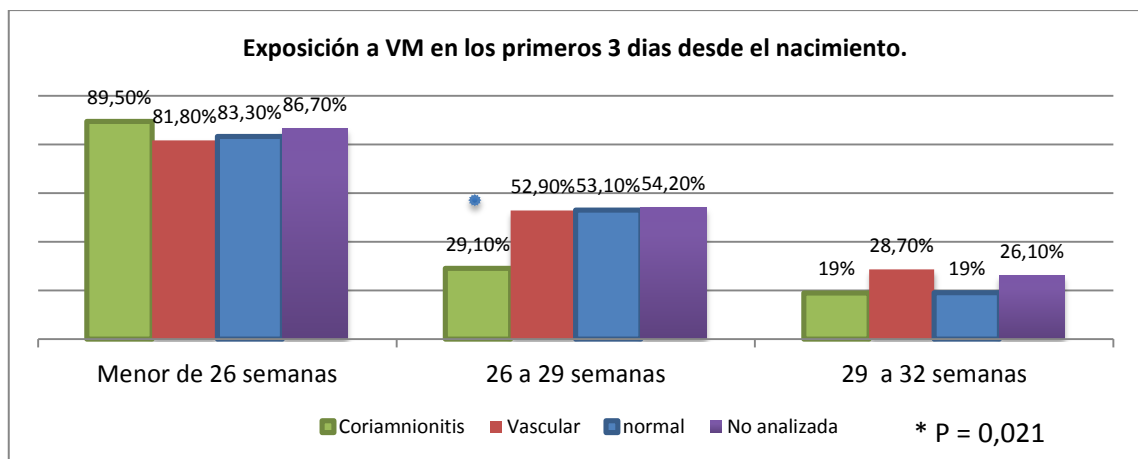


Ilustración 95; Exposición a VM en los primeros e días por Histología de placenta.

En cuanto a la necesidad de surfactante encontramos que la coriamnionitis disminuye la necesidad de surfactante (OR 0,510 95% IC 0,289-0,901) p= 0,002 en este grupo de edad gestacional. No hay diferencias en cuanto a la patología vascular OR 0,812 (95% IC 0,486-1,355).

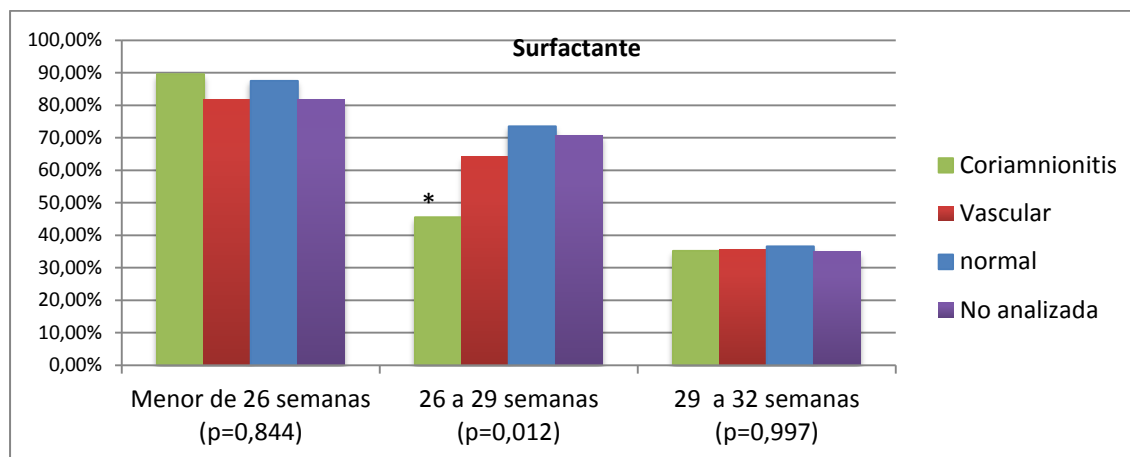


Ilustración 96. Efecto de la histología de placenta sobre la necesidad de surfactante.

Efecto de la Histología de placenta sobre la mortalidad.

Al analizar este efecto en nuestra población encontramos una interacción con el sexo, en mujeres, la histología de la placenta no tiene efectos significativos en la mortalidad controlado por el resto de factores (EG, Corticoides prenatales) sin embargo, en el varón, con respecto a la histología de placenta normal, tanto la vascular como la corioamnionitis disminuyen la supervivencia-

Mortalidad por Histología de placenta (respecto a normal)			95% IC	P
Varones	Placenta con patología vascular	5.348	1.676-17,067	0.005
	Corioamnionitis	4,003	1.262-12,70	0.019
Mujeres	Placenta con patología vascular	0.510	0.13-1.933	0.332
	corioamnionitis	0.726	0.228-2.309	0.587

Tabla 35. Efecto ajustado de la histología de placenta sobre la mortalidad.

Efecto de la Histología de Placenta sobre la incidencia de Displasia Broncopulmonar.

Este caso, solo la placenta vascular aumenta el riesgo de DBP moderada severa en supervivientes, con un incremento de 1.96 (1.031-3.723) p 0.04. Nuevamente este efecto se encuentra únicamente en varones.

DBP 2-3 por Histología de placenta (respecto a normal)			% IC	
Varones	Placenta con patología vascular	2.380	1.083-5.232	0.031
Mujeres	Placenta con patología vascular	1.554	0.477-5.056	0.464

Tabla 36. Efecto ajustado de la Histología de placenta sobre la DBP.

Efecto de la Histología de placenta sobre la Supervivencia libre de Displasia.

La placenta vascular disminuye la SL-DBP 2-3 OR 0,45 (95% IC 0,25- 0,816) p= 0,009; Aumenta muerte o DBP OR 2,216 (95% IC 1,225-4,009)

- Varones 3,205(95% IC 1,534-6,695; p=0,002)
- Mujeres 1,207 (95% IC 0,431-3,378; p=0,721)

La Coriamnionitis no es un factor de riesgo asociado a SL-DBP 2-3: OR 0,94 (95%IC 0,506-1,746).

- Varones Coriamnionitis OR 1,092 (95% IC 0,498-2,394) p=0,825
- Mujeres Coriamnionitis OR 0,717 (95% IC 0,252-2,039) p=0,532

Efecto de la Histología de placenta sobre la Supervivencia libre de afectación neurológica ecográfica

La histología placentaria no ejerce efecto significativo sobre la Supervivencia sin afectación neurológica en nuestra población ni sobre la afectación neurológica en supervivientes ajustado por el resto de factores perinatales.

SL afectación neurológica ecográfica al alta:

- Placenta con patología vascular OR 0,727 (95% IC 0,391-1,352 p= 0,314).
- Coriamnionitis OR 0,872 (95% IC 0,467-1,630; p=0,668)

Afectación neurológica en supervivientes:

- Placenta con patología vascular OR 1,019 (95% IC 0,796-1,305; p=0,880)
- Coriamnionitis OR 0,711 (95% IC 0,318-1,649; p=0,423)

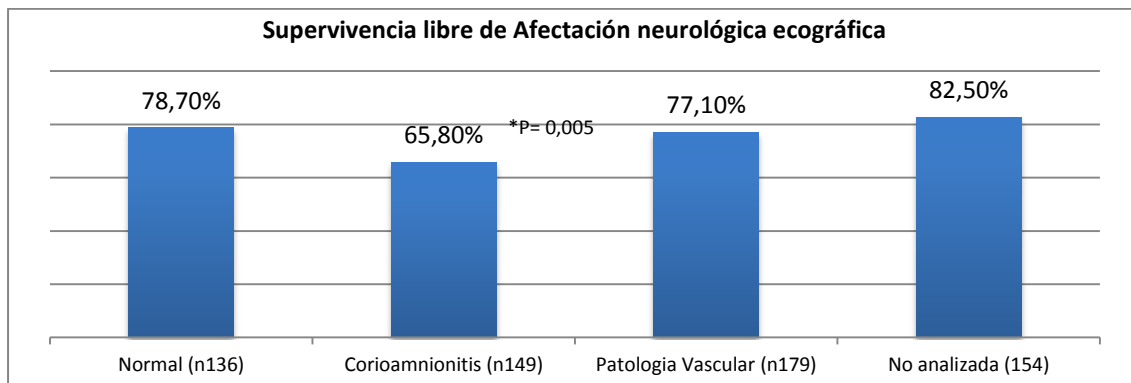


Ilustración 97: Supervivencia libre de afectación neurológica por Histología de placenta

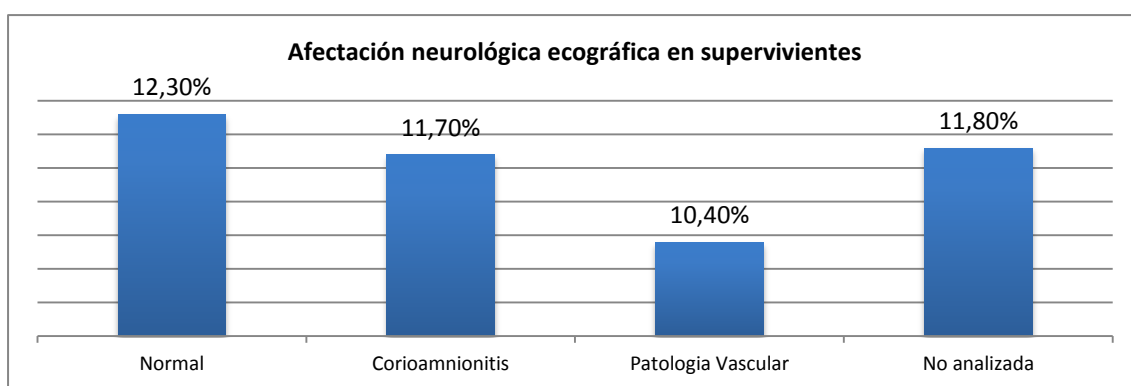
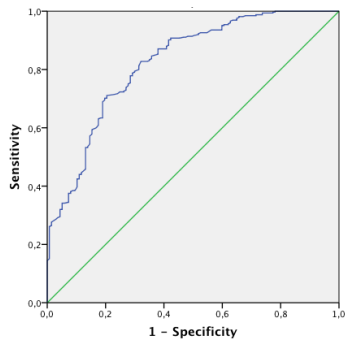


Ilustración 98: Afectación neurológica en supervivientes por Histología de placenta.

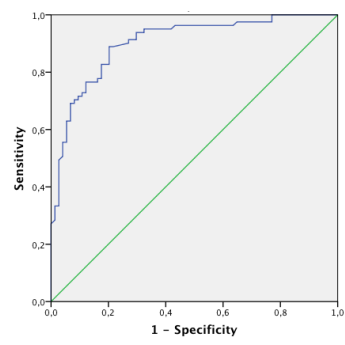
6.2.5 Modelo predictivo

Modelo predictivo Supervivencia libre de DBP

Hemos realizado un modelo predictivo con los datos de nuestra población encontrando como los factores perinatales (EG, sexo, corticoides prenatales y la histología placentaria) son responsables del 42% de la variabilidad de la supervivencia libre de displasia con un área bajo la curva (0.883 95% IC 0.828-0.937; $P < 0.001$). El valor predictivo del modelo aumenta al 52,2% si se incluye la necesidad de VM en los primeros 3 días tras el nacimiento (AUC 0.903 95%IC 0.856 0.951 $p < 0.001$).



Curva ROC ; modelo SL-DBP
(EG; Corticoides prenatales,
Histología de placenta)



Curva ROC ; modelo SL-DBP
(EG; Corticoides prenatales,
Histología de placenta) y

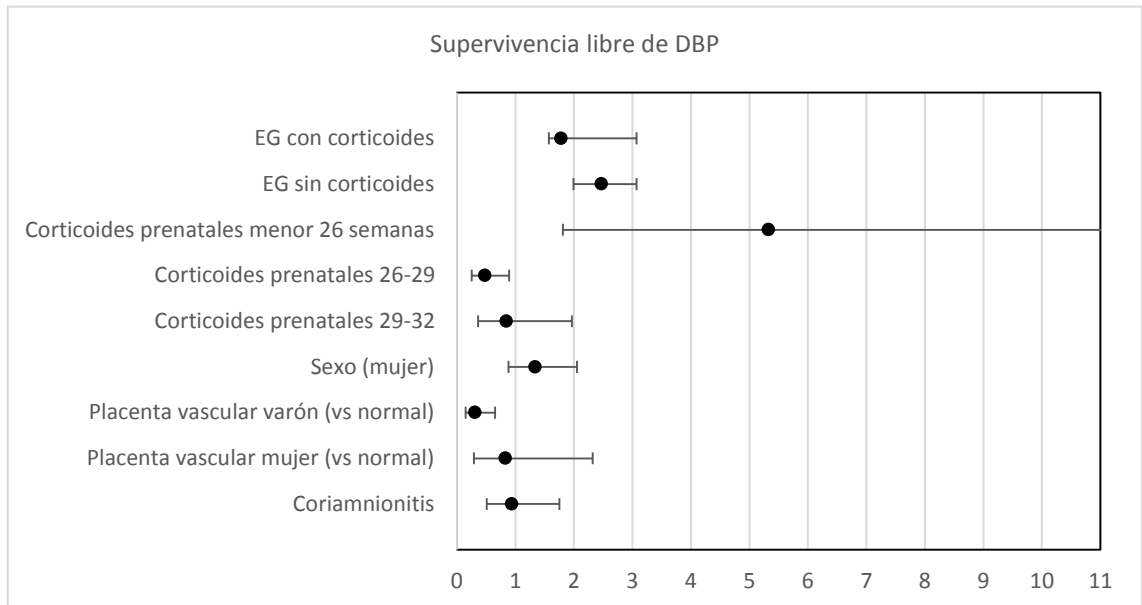


Ilustración 100. Representación esquemática del impacto ajustado de los factores prenatales en la SLD

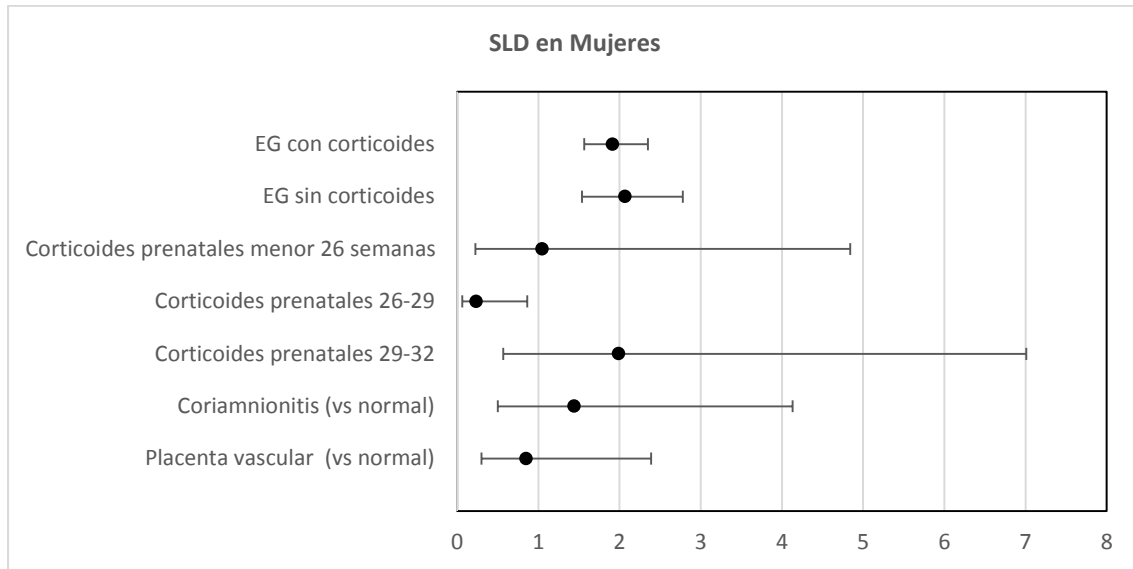


Ilustración 101. Representación esquemática del impacto ajustado de los factores prenatales en la SLD en mujeres.

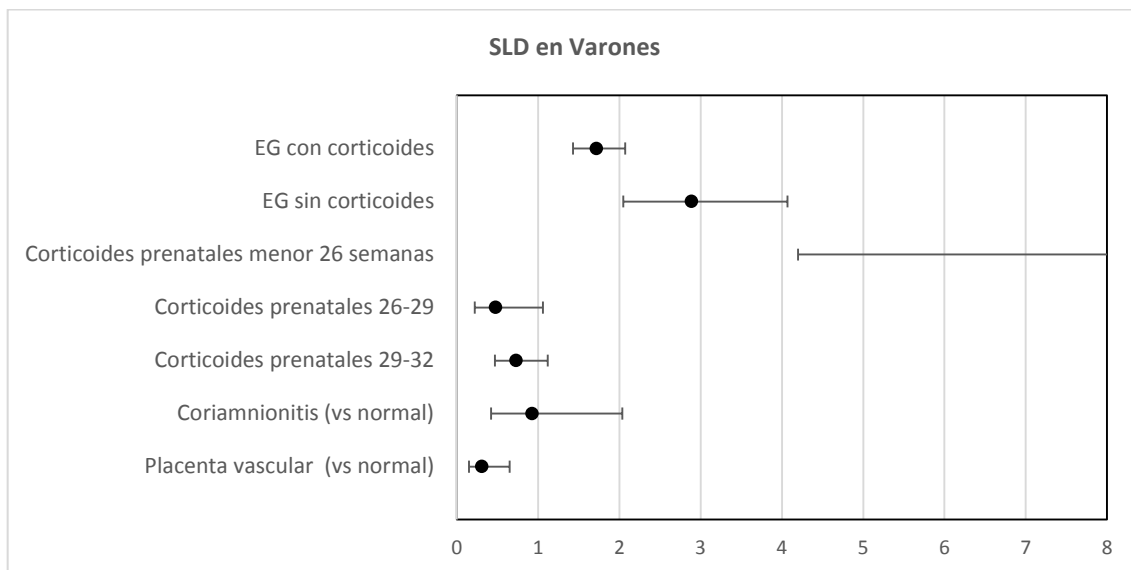
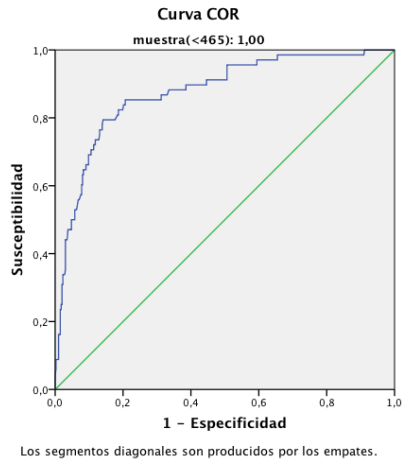


Ilustración 102. Representación esquemática del impacto ajustado de los factores prenatales en la SLD en varones.

Modelo predictivo Mortalidad

Hemos realizado un modelo predictivo con los factores prenatales en la mortalidad encontrado que la EG, sexo, la histología de placenta con sus interacciones explican el 42% de la variabilidad de la mortalidad con un área bajo la curva de 0,875 (0,829-0,992).



(EG, sexo, histología de placenta,
cortiR*sexo; histología de
placenta*sexo y CortiR*Eg)

Ilustración 103. Curva ROC modelo predictivo de factores prenatales sobre la mortalidad.

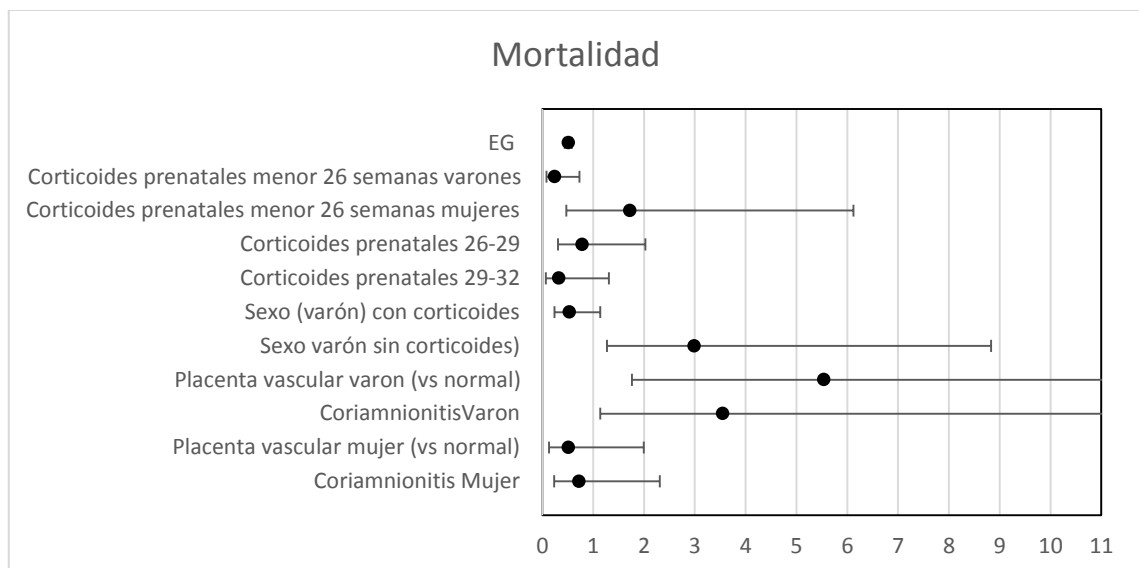


Ilustración 104. Representación esquemática del efecto ajustado de los factores prenatales sobre la mortalidad,

Modelo predictivo Displasia broncopulmonar en supervivientes.

En el modelo predictivo sobre el diagnóstico de DBP moderada severa en supervivientes encontramos que los factores prenatales (EG, Corticoides prenatales) explican el 31.7% de la variabilidad de la DBP con un área bajo la curva de 0,794 (0,744-0,843)

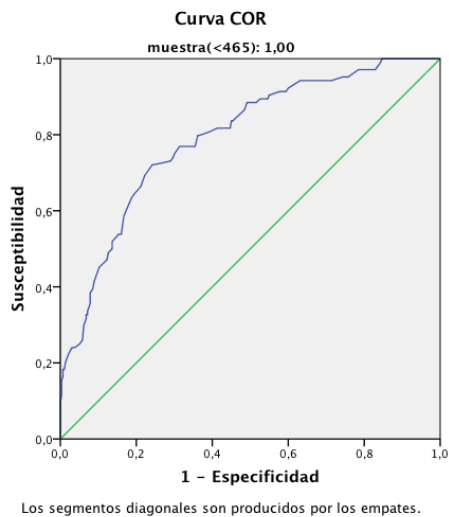


Ilustración 105. Curva COR modelo predictivo factores prenatales sobre el diagnóstico de DBP 2-3 en supervivientes.

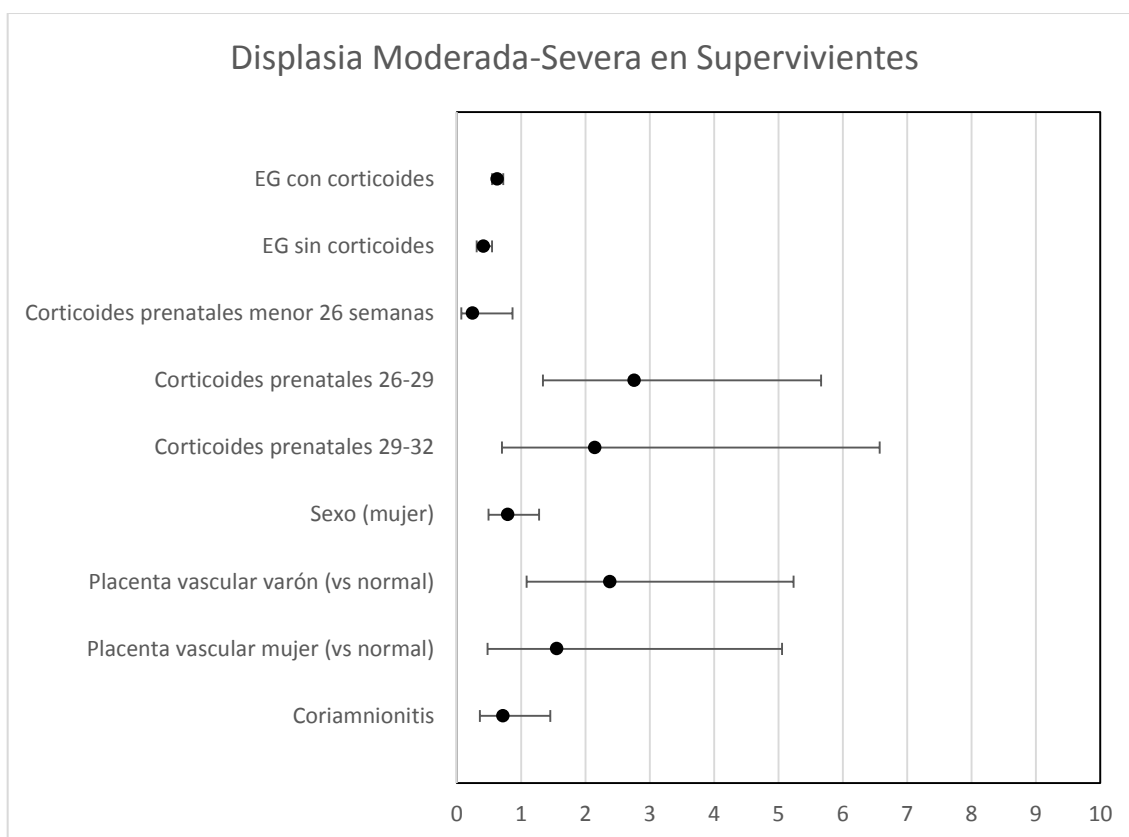


Ilustración 106. Representación esquemática del efecto ajustado de los factores prenatales sobre el diagnóstico de DBP 2-3 en supervivientes.

6.3 Factores de riesgo postnatales para el desarrollo de DBP.

6.3.1 Exposición a Ventilación mecánica (VM).

Como hemos visto, los factores prenatales analizados anteriormente: Edad Gestacional (EG), sexo, corticoides prenatales e histología de placenta, afectan de forma significativa a la necesidad de Ventilación mecánica y se relacionan con el desarrollo de muerte o displasia broncopulmonar por lo que serán introducidos en todos los modelos a la hora de evaluar el papel de la ventilación mecánica sobre la mortalidad y el desarrollo de displasia Broncopulmonar.

Efecto exposición a Ventilación Mecánica sobre Mortalidad

Al analizar la relación entre la necesidad de VM en los primeros 3 días tras el nacimiento encontramos una interacción con el sexo, en varones la exposición a VM en este periodo aumenta 6,7 veces la mortalidad, sin embargo en mujeres, el efecto de la VM no es significativo.

Mortalidad por exposición a VM (controlado por Eg, sexo, AP placenta)	OR	IC	p
VM primeros 3ddv (varones)	6.71	2.236- 20.135	0.001
VM primeros 3ddv (mujeres)	1.508	0.583- 3.902	0.397
VM > 3ddv (ajustado únicamente por EG)	19,301	2.095- 177,813	0.009

Tabla 37. Efecto de la exposición a VM en los primeros 3ddv sobre la mortalidad.

El 87,3% de los pacientes que fallecen han sido expuestos a VM en los primeros 3 días (76 de 87).

Debido al escaso número de pacientes no expuestos a VM en los primeros 3 días que fallecen (n11) y que, como es lógico, todos ellos han sido expuestos a VM posteriormente, no es posible interpretar adecuadamente el efecto de la exposición a VM pasados los 3ddv sobre la mortalidad.

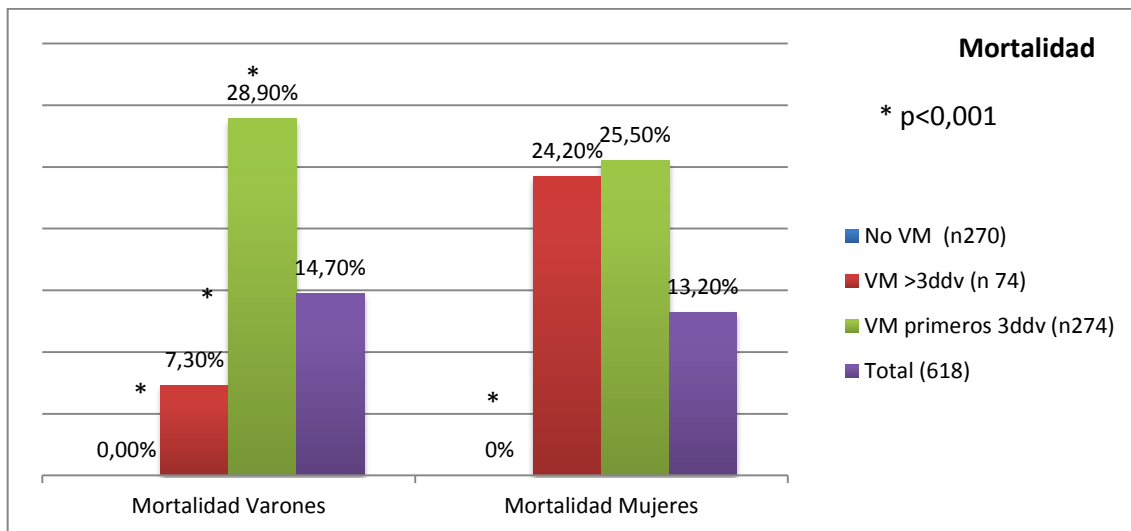


Ilustración 107: Relación entre la Exposición a VM y la mortalidad.

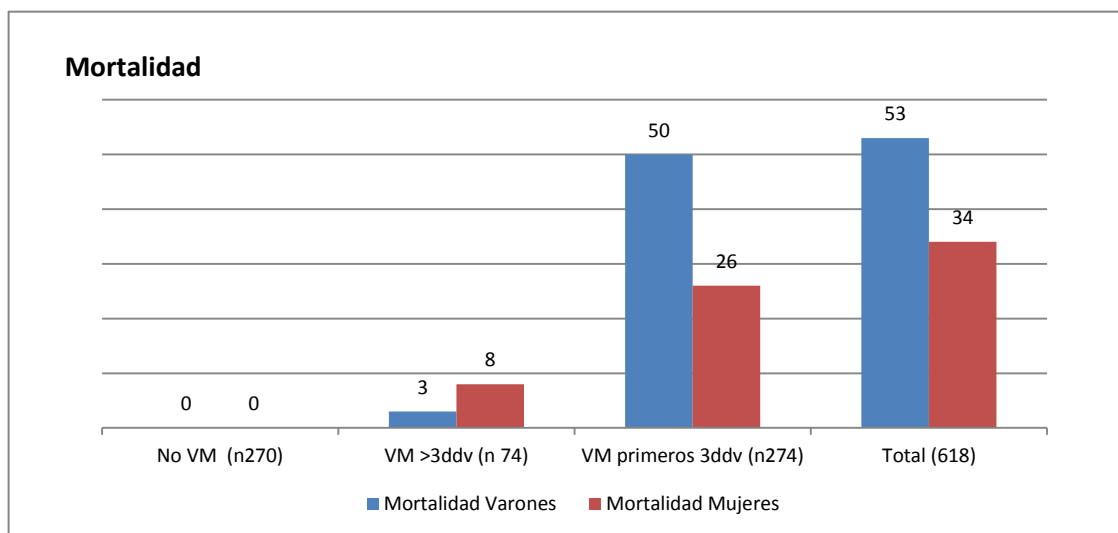


Ilustración 108. Mortalidad por exposición a VM en varones y mujeres.

Efecto de exposición a VM sobre Displasia Broncopulmonar.

La exposición a VM en los primeros 3 días desde el nacimiento aumenta al menos 3 veces el riesgo de DBP 2-3 (moderada severa), actuando la edad gestacional y los corticoides prenatales como factores de confusión (Tabla 38). En cuanto a la exposición a VM pasados los 3 días, encontramos una interacción con el sexo, aunque el efecto nuevamente no es valorable dado que sólo un paciente no expuesto a VM desarrolla DBP 2-3 en varones.

DBP 2-3 por exposición a VM (controlado por Eg, sexo, AP placenta)	OR	IC	p
VM primeros 3 días.	5.082	3.063- 8.432	<0.001
VM > 3 días (sin considerar interacción ajustado solo por EG)	10.826	3.911- 29.968	<0.001

Tabla 38. Efecto ajustado de la exposición a VM sobre el desarrollo de DBP

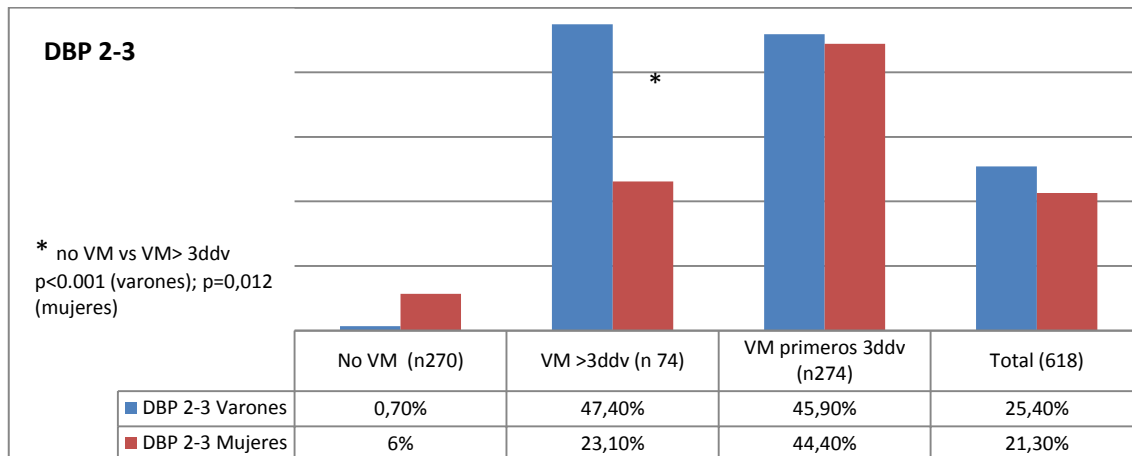


Ilustración 109. DBP en función de la exposición a VM en varones y mujeres.

La diferencia entre la incidencia de DBP 2-3 en supervivientes entre los pacientes expuestos a VM en los primeros 3 días desde el nacimiento vs pasados los 3 primeros días no alcanzan significación estadística cuando se ajusta por el resto de factores (OR 1,721 95% IC 0,916-3,235; p= 0,092), tampoco cuando se estratifica por sexo.

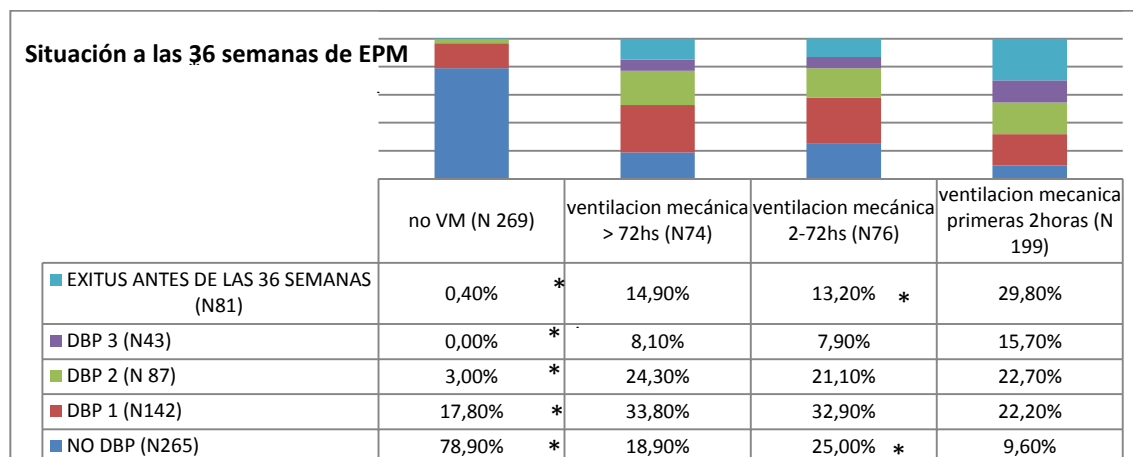


Ilustración 110. Exposición a VM según Diagnóstico de DBP a las 36 semanas de EPM. Con respecto a no precisar VM hay diferencias significativas con la exposición en cualquier periodo. Encontramos diferencias entre la exposición en las primeras 2 horas y pasadas las primeras 2 horas en no DBP y exitus * P<0.001.

Sin embargo, si consideramos la exposición a VM en las primeras 2 horas desde el nacimiento vemos como aumenta el riesgo de DBP 2-3 casi 20 veces OR 19,99; 95% IC 8,506-46,979; p<0,001 comparado con los que no precisan VM durante la

hospitalización. Si lo comparamos con los pacientes no expuestos a VM en los primeros 3 días desde el nacimiento, la exposición en las primeras 2 horas aumenta 6 veces el riesgo de DBP 2-3: OR 6,019 95% IC 3,352- 10,809 y la exposición entre las 2-72hdv la aumenta 3,819 95% IC 1,934- 7,540; $p < 0,001$. Igualmente, al evaluar el impacto de la VM en las primeras 2 horas desde el nacimiento comparado con precisar VM posteriormente sobre la incidencia de DBP 2-3 encontramos que la aumenta de forma significativa con una OR de 1,98 (95% IC 1,12-2,98; $p = 0,018$) ajustado por el resto de factores.

La evaluación de la exposición a VM pasados los primeros 3ddv es poco valorable ya que únicamente 9 pacientes no expuestos a VM desarrollan DBP (todas tipo 2).

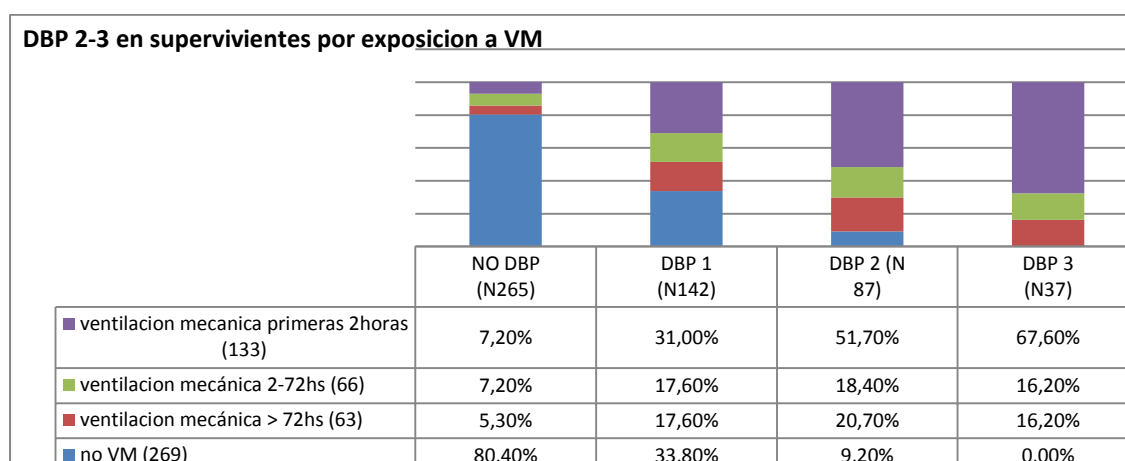


Ilustración 111. DBP 2-3 en supervivientes por exposición a VM

Efecto de la exposición a VM sobre Muerte o DBP

La exposición a VM en los primeros 3 días desde el nacimiento aumenta al menos 3 veces la incidencia de muerte o DBP frente a los pacientes que no precisan VM en los primeros 3 días .

Muerte o DBP 2-3 por exposición a VM (controlado por Eg, sexo, Corticoides AP placenta)	OR	IC	p
VM primeros 3 días	4,882	3,114 7,655	<0,001
VM > 3 días * (ajustado sólo por EG)	16,25	7,732 34,136	<0,001

Tabla 39. Efecto ajustado de la exposición a VM sobre la Muerte o DBP 2-3

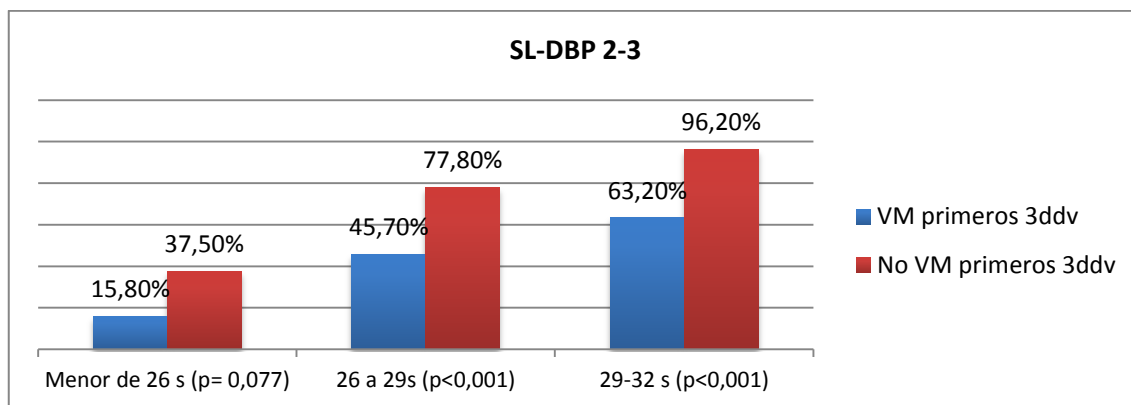


Ilustración 112 Efecto no ajustado de la exposición a VM en los primeros 3ddv sobre la SL-DBP estratificado por edad gestacional

Muerte o DBP por exposición a VM (controlado por Eg, sexo, Corticoides AP placenta)	OR	IC	p
VM primeras 2 horas	23,229	10,497-51,402	<0.001
VM 2-72horas	13,468	5,776-31,408	<0.001
VM > 3días	11,178	4,776-26,160	<0.001

Tabla 40. Efecto ajustado de la exposición a VM (comparado con no VM) sobre la muerte o DBP.

Encontramos que por cada día de VM durante la hospitalización aumenta la posibilidad de muerte o DBP al menos un 5%: OR 1,074 (95% IC 1,049-1,1; p<0,001).

Al analizar el efecto de la duración de la VM en los primeros 3 días desde el nacimiento encontramos que por cada hora de VM en los primeros 3 días el riesgo de muerte o DBP aumenta al menos un 1,6% (OR 1,024; 95% IC 1,016-1,032; p<0,001).

Por otro lado, la exposición a VM en las primeras 2 horas desde el nacimiento aumenta 1,95 veces (95% IC: 1,17-3,26) la incidencia de muerte o DBP 2-3 comparado con la exposición pasados las primeras 2 horas.

Efecto de la exposición a VM sobre la Supervivencia libre de afectación neurológica ecográfica al alta

Encontramos una asociación significativa entre la exposición a VM y la incidencia de muerte o ecografía cerebral patológica al alta, siendo mayor el efecto cuando la exposición se produce en las primeras horas de desde el nacimiento. Por cada hora de

VM en los primeros 3 días aumenta el riesgo de muerte o ecografía cerebral patológica al alta al menos un 1,4%.

Muerte o afectación neurológica ecográfica (comparado con No VM)	OR	95% IC	P
Exposición a VM en las primeras 2 horas	9,660	4,453-20,955	<0,001
Exposición a VM de las 2 a las 2 horas	5,336	2,264-12,577	0,002
Exposición a VM > 3 días	4,401	1,833-10,7551	0,01
VM (horas) en los primeros 3 días	1,022	1,014-1,029	<0,001

Tabla 41- Muerte o afectación neurológica ecográfica por exposición a VM.

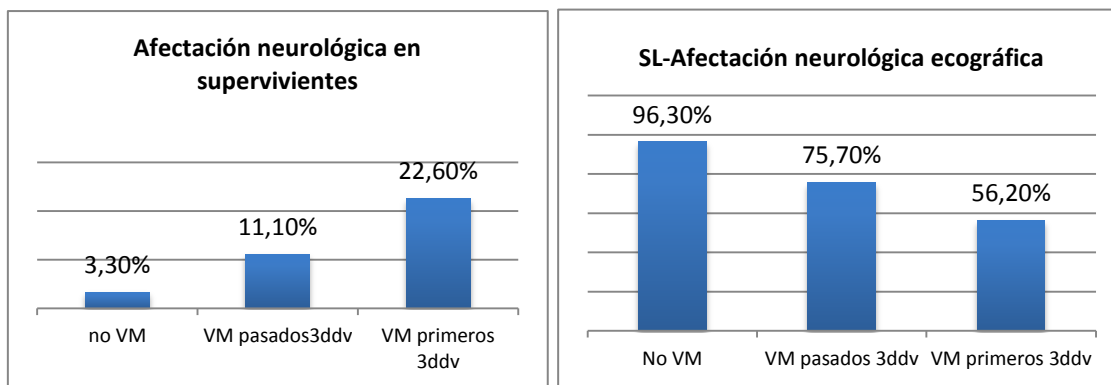


Ilustración 113 Afectación Neurológica ecográfica por exposición a VM.

Encontramos una interacción entre la histología placentaria y la exposición a VM en los primeros 3 días desde el nacimiento presentando un efecto mayor sobre la muerte o afectación neurológica ecográfica en los casos de histología de placenta normal o no analizada. En los casos de placenta vascular, sin embargo, la exposición a VM en los primeros 3 días no ejerce efectos significativos sobre el desarrollo de muerte o afectación neurológica ecográfica

Muerte o afectación neurológica ecográfica	OR	95% IC	P
VM 1° 3 días (placenta normal)	10,774	2,686-43.224	0,001
VM 1° 3 días (placenta no analizada)	5,196	1,479-18,258	0,01
VM 1° 3 días Coriamnionitis	4,973	1,725-14,333	0,003
VM 1° 3 días Placenta vascular	1,633	0,717-3,733	0,242

Tabla 42. Efecto ajustado de la Exposición a VM sobre el desarrollo de muerte o afectación neurológica ecográfica en función de la histología placentaria.

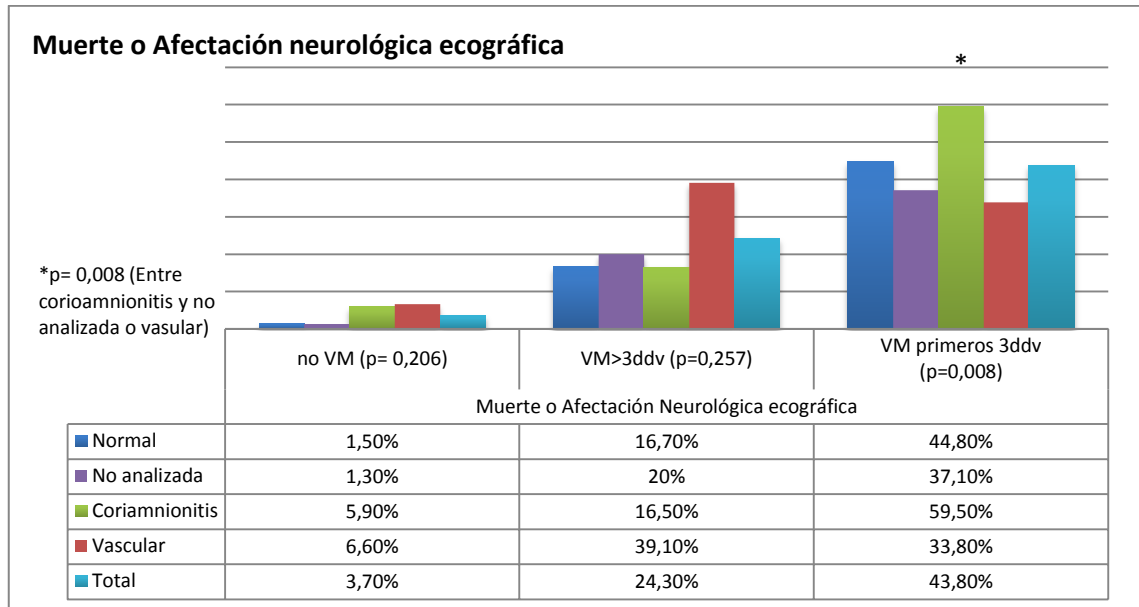


Ilustración 114. Representación Incidencia de muerte o afectación neurológica ecográfica por Exposición a VM e Histología de placenta.

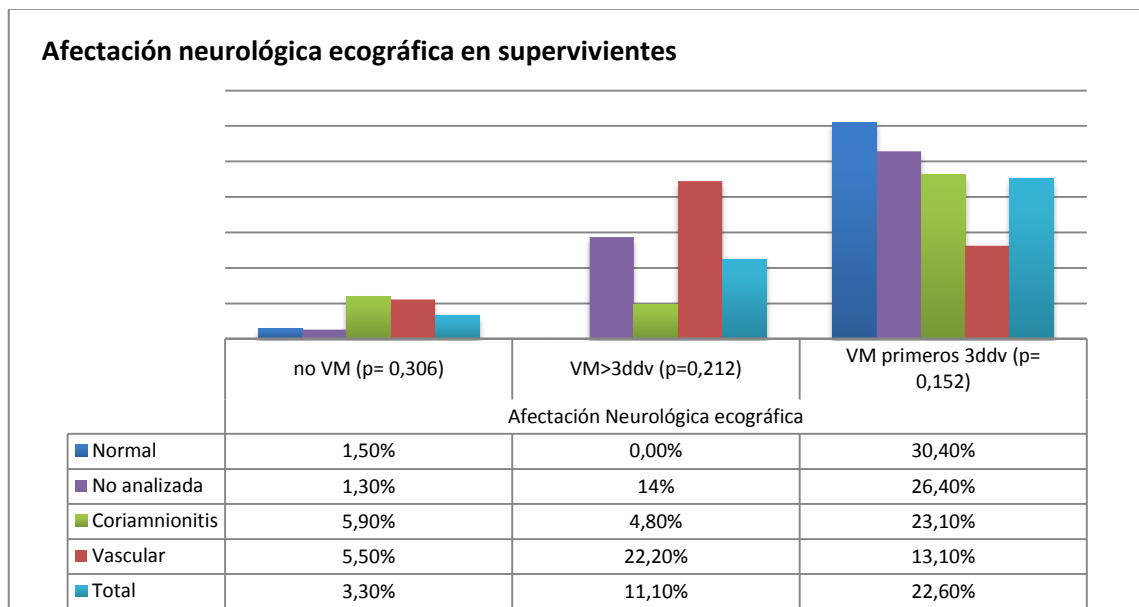


Ilustración 115. Efecto no ajustado de la exposición a VM sobre la afectación ecográfica en supervivientes en función de la histología placentaria

En cuanto a la afectación neurológica ecográfica en supervivientes encontramos nuevamente un mayor efecto de la exposición a VM en los primeros 3 días de edad en los casos de histología de placenta normal o no analizada (Tabla 43).

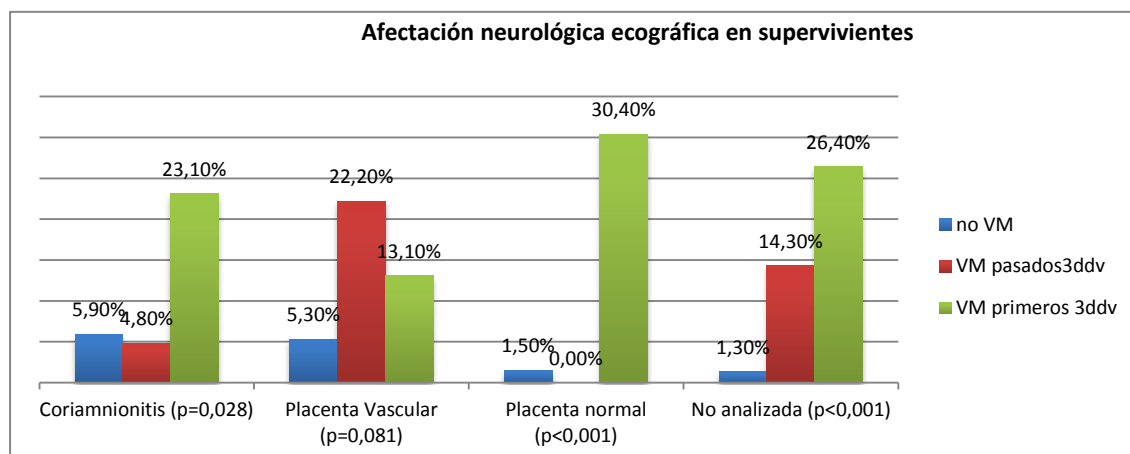


Ilustración 116. Representación afectación neurológica ecográfica en supervivientes por Histología de placenta en función de exposición a VM.

Afectación neurológica ecográfica en supervivientes	OR	95% IC	P
VM 1° 3 días (placenta normal)	42,98	4,247-434,93	0,001
VM 1° 3 días (placenta no analizada)	6,975	1,644-29,597	0,008
VM 1° 3 días Coriamnionitis	3,878	0,858-17,536	0,078
VM 1° 3 días Placenta vascular	1,130	0,360-3,550	0,835

Tabla 43. Efecto ajustado de la exposición a VM sobre la afectación neurológica ecográfica en supervivientes

6.3.2 Sepsis o bacteriemia nosocomial

Efecto de la sepsis o bacteriemia nosocomial sobre la exposición a Ventilación mecánica.

La sepsis o bacteriemia nosocomial se asocia a una mayor exposición a VM en nuestra población con un incremento de 162,8 horas (95% IC 76,595-249,05; p<0,001). Hay que tener en cuenta que los pacientes expuestos a VM tienen también mayor riesgo de infección con lo que resulta difícil evaluar su papel causal. En nuestra población 60,6% de los pacientes expuestos a VM en los primeros 3 días desde el nacimiento desarrollan sepsis o bacteriemia nosocomial frente a un 37,2% en no expuestos (p<0,001). Controlado por los factores de riesgo perinatales, la exposición a VM en los primeros 3 días tras el nacimiento aumenta 1,851 (95% IC 1,23-2,786; p= 0,003) el riesgo de sepsis o bacteriemia nosocomial, independientemente de las horas totales de VM.

Controlado además, por el resto de factores postnatales, la sepsis o bacteriemia nosocomial aumenta 8,28 veces la exposición a VM pasados los primeros 3ddv (95% IC 3.4 -19.13; $p < 0.001$).

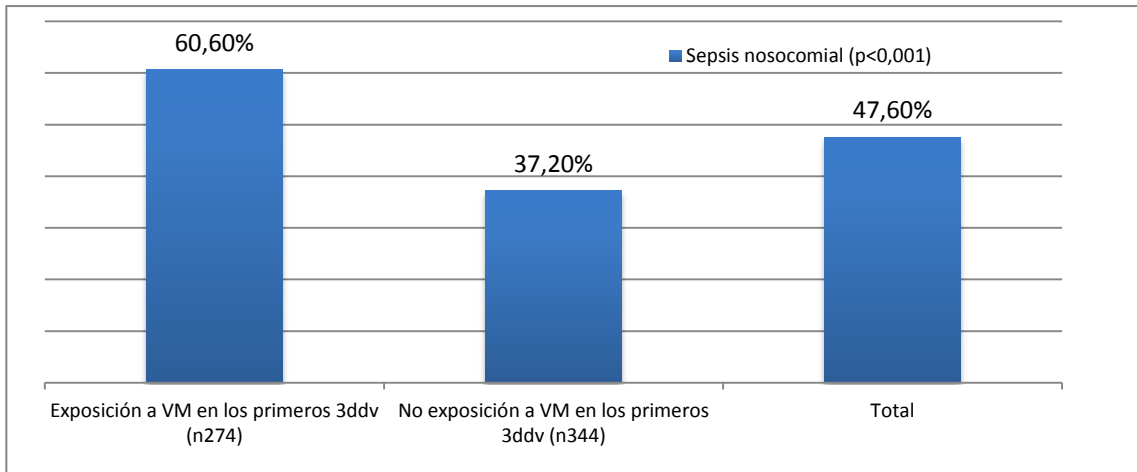


Ilustración 117. Incidencia de sepsis o bacteriemia nosocomial por exposición a VM en los primeros 3 ddv.

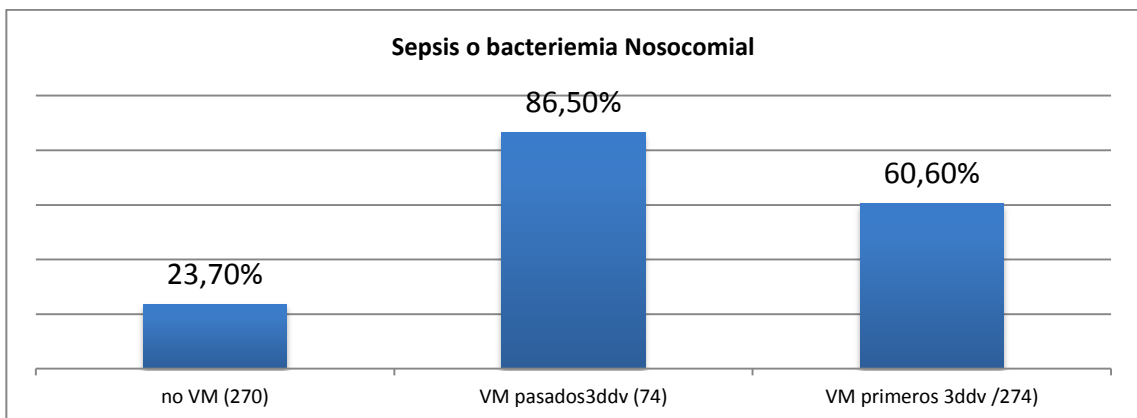


Ilustración 118 Incidencia de sepsis o bacteriemia nosocomial por exposición a VM durante la Hospitalización.

Efecto de la sepsis/bacteriemia nosocomial sobre la mortalidad

Si excluimos los pacientes que fallecen en los primeros 3 días tras el nacimiento, encontramos que la infección nosocomial no es un factor de riesgo de mortalidad en nuestra población. OR 0.79 (95% IC 0.417-1.53, $p = 0.498$).

Efecto de la sepsis/bacteriemia nosocomial sobre la Displasia Broncopulmonar.

La infección nosocomial se relaciona con un aumento en la incidencia de DBP de 3,328 veces (95% IC 2,002-5,532) siendo el efecto significativo en los mayores de 26 semanas.

Cuando se ajusta su efecto sobre la incidencia de DBP en supervivientes por la exposición a VM encontramos no resulta significativo (OR 1,62 95% IC 0,916-2,886; p 0,097)

Efecto de la sepsis/bacteriemia nosocomial sobre la Supervivencia libre de DBP

Controlado por los factores de riesgo perinatales encontramos que la infección nosocomial aumenta el riesgo de muerte o DBP en los pacientes mayores de 26 semanas 3.494 veces (95% IC 2.056-5.938) p<0.001.

Muerte o DBP 2-3 (sepsis nosocomial)	OR	95%IC	p
Global	2.309	1.470-3.626	<0.001
Menor de 26 S	0.503	0.125-2.021	0.333
26+0 a 28+6 S	3.721	1.809-7.654	<0.001
29+0 a 31+6	3.677	1.639-8.247	0.002

Tabla 44: Efecto ajustado de la bacteriemia/sepsis nosocomial sobre la Incidencia de Muerte o DBP.

Dado que los pacientes expuestos a VM en los primeros 3ddv tienen más riesgo de DBP y además más riesgo de sepsis nosocomial hemos analizado de forma independiente estos pacientes. Encontramos que en los pacientes expuestos a VM en los primeros 3ddv, la sepsis nosocomial no afecta a la supervivencia libre de DBP (OR 0,988, 95% IC 0,538-1,812; p= 0,968) , sin embargo, en los no expuestos si, aumentando su incidencia con un OR de 9,674 (95%I C 3.488-26.831) p<0.001. Por lo tanto, el efecto de la infección nosocomial sobre la muerte o DBP en nuestra población parece relacionarse con su asociación a la necesidad de VM en este grupo de pacientes que no han sido expuestos previamente a VM.

Cuando ajustamos el efecto de la sepsis nosocomial sobre la muerte o DBP por la exposición a VM encontramos que no resulta significativo. (OR 1,338 95% IC 0,802-2,232).

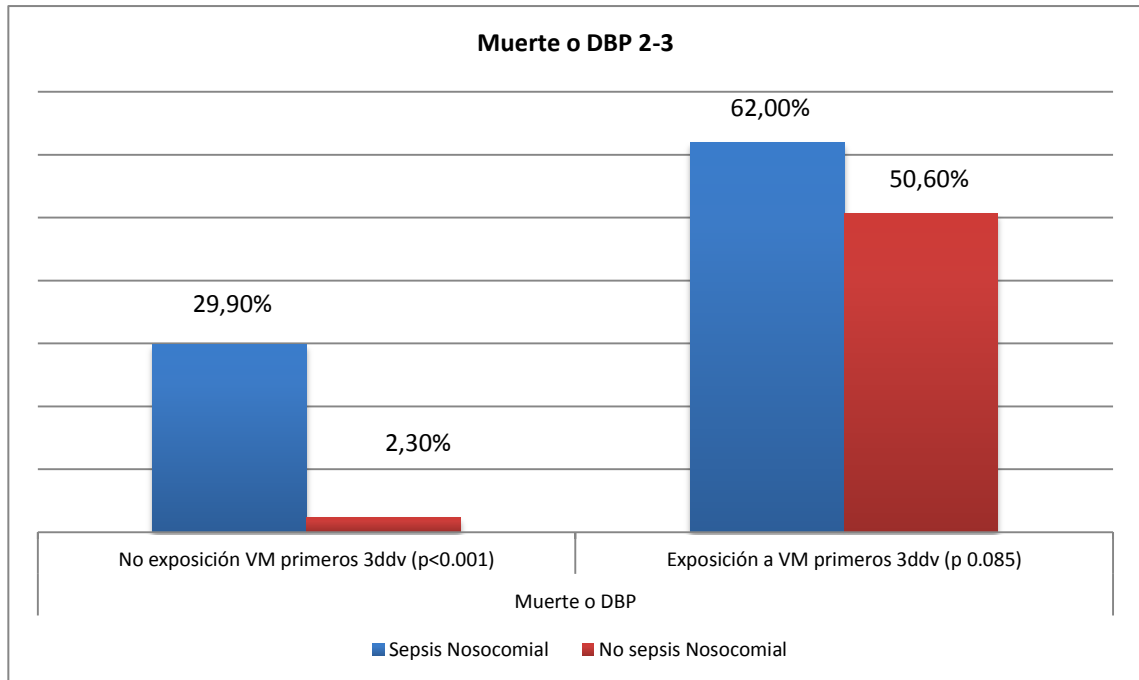


Ilustración 119: Efecto crudo de la sepsis sobre la muerte o DBP en función de la Exposición a VM.

Efecto de la sepsis/bacteriemia nosocomial sobre la Afectación neurológica ecográfica al alta.

Hemos analizado únicamente el efecto de la bacteriemia/sepsis nosocomial sobre la afectación neurológica en supervivientes ya que la sepsis nosocomial generalmente se produce pasada la primera semana de vida, con lo que resulta difícil analizar su efecto sobre la supervivencia, debido a que la mortalidad en muchos de nuestros pacientes prematuros se produce en la primera semana de vida como consecuencia de la insuficiencia respiratoria secundaria a su inmadurez.

La sepsis nosocomial aumenta en 2,293 veces la afectación neurológica ecográfica en supervivientes 95% IC 1,175-4,476; p= 0,015 ajustado por los factores de riesgo perinatales, siendo este efecto dependiente de la exposición a VM, al incluir esta

variable el efecto de la sepsis nosocomial ya no es significativo OR 1,311; 95% IC 0,709-2,426.

6.3.3 Enterocolitis Necrotizante (NEC).

Efecto de la enterocolitis sobre la necesidad de Ventilación mecánica.

La enterocolitis necrotizante que precisa intervención quirúrgica se asocia como es lógico a una mayor exposición a ventilación mecánica, 467,847 horas mas (333,582-6000,112; $p < 0,001$). En este caso sin embargo, la exposición a ventilación mecánica en los primeros 3ddv no es un factor de riesgo de enterocolitis OR 1,533 95% IC 0,805-2,921) p 0,194.

No hemos analizado la relación con la exposición a VM pasados los primeros 3ddv dado que la variable incluye solo los casos con enterocolitis que precisan intervención quirúrgica por lo que todos ellos son expuestos a VM como consecuencia o no de la intervención quirúrgica.

Efecto de la enterocolitis sobre la mortalidad

Tras excluir los pacientes que fallecen en los primeros 3ddv encontramos que la enterocolitis aumenta 8,3 veces la mortalidad (95% IC 4,14-16,65; $p < 0,001$).

Efecto de la enterocolitis sobre la Displasia Broncopulmonar.

La enterocolitis no aumenta el riesgo de DBP 2-3 en supervivientes (OR 1,158 95% IC 0,508-2,641; p 0,728).

Efecto de la enterocolitis sobre la Supervivencia libre de Displasia Broncopulmonar

La enterocolitis necrotizante aumenta el riesgo de muerte o DBP 2-3 en 2,64 veces (95% IC 1,387-5,039; p 0,003).

Efecto de la enterocolitis sobre la ecografía cerebral patológica al alta

La enterocolitis no aumenta el riesgo de ecografía cerebral patológica al alta cuando se ajusta por el resto de factores OR 1,79; 95% IC 0,77-4,19; p 0,175)

6.3.4 Conducto Arterioso Persistente (DAP)*Efecto del DAP sobre la necesidad de VM.*

La presencia de un DAP que precisa tratamiento se asocia también a una mayor exposición a VM (horas) (209,3 95% IC 107,4-311,2; p <0,001). Igualmente, la exposición a VM en los primeros 3ddv se relaciona con una mayor incidencia de DAP en los pacientes con EG superior a 26 semanas (OR 6,04 95% IC 3,64-10,025; p<0,001).

En cuanto a la exposición a VM pasados los primeros 3ddv el DAP aumenta 5,2 veces (95% IC 2.04-13.256; p0.001).

Efecto del DAP sobre la mortalidad

El DAP no aumenta la mortalidad en nuestra población cuando se ajusta por el resto de factores de riesgo (OR 0,79 95% IC 0,38-1,64; p=0,525).

Efecto del DAP sobre la Displasia Broncopulmonar.

El DAP aumenta 2,74 veces (95% IC 1,6-4,7; p <0,001) la DBP 2-3 en supervivientes.

Efecto del DAP sobre la SL-DBP

Encontramos un aumento en la incidencia de muerte o DBP en 3,433 95% IC 2,107-5,593; p<0,001) con la presencia de DAP. Este efecto continua siendo significativo cuando se ajusta por la necesidad de VM (OR 1,767 95% IC 1,039- 3,005; p=0,035).

Efecto del DAP sobre la ecografía cerebral patológica al alta

El DAP no aumenta el riesgo de ecografía cerebral patológica al alta cuando se ajusta por el resto de factores (OR 1,45 95% IC 0,71-2,99; $p=0,314$)

6.3.5 Modelo predictivo factores postnatales*Supervivencia libre de DBP.*

Al realizar el modelo predictivo sobre la SL-DBP 2-3 incluyendo los factores de riesgo pre y postnatales con mayor valor predictivo (EG, Histología de placenta, Corticoides prenatales, Exposición a VM, horas de VM y necesidad de fármacos inotrópicos durante la hospitalización) conseguimos explicar el 60,6% de la variabilidad de la SLD con un área bajo la curva de 0,906 (95% IC 0,882-0,930; $p<0,001$).

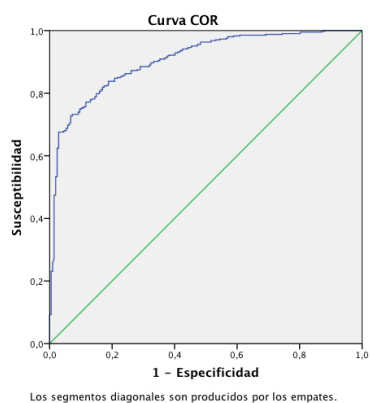


Ilustración 120 Curva COR modelo predictivo SLD

(EG, Histología de placenta, Corticoides prenatales, EG*Corticoides prenatales, Exposición a VM, horas de VM y necesidad de fármacos inotrópicos durante la hospitalización.

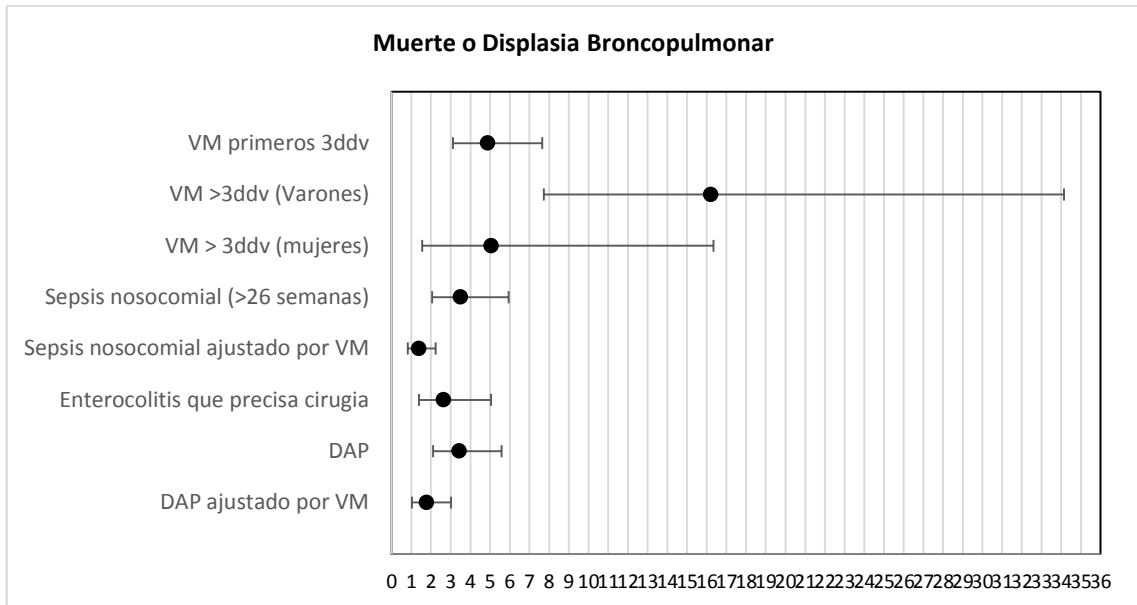


Ilustración 121. Representación esquemática de los factores de riesgo postnatales ajustados relacionados con el desarrollo de muerte o DBP 2-3.

Mortalidad (Pasados los primeros 3ddv).

Al realizar un modelo predictivo sobre la mortalidad pasados los primeros 3ddv analizando el efecto de los factores pre y postnatales encontramos que la EG, la necesidad de fármacos inotrópicos, las horas totales de VM y la enterocolitis son las variables con mayor poder predictivo explicando el 53,1% de la variabilidad de la mortalidad (Área bajo la Curva 0,932; 95% IC 0,906-0,958; $p < 0,001$).

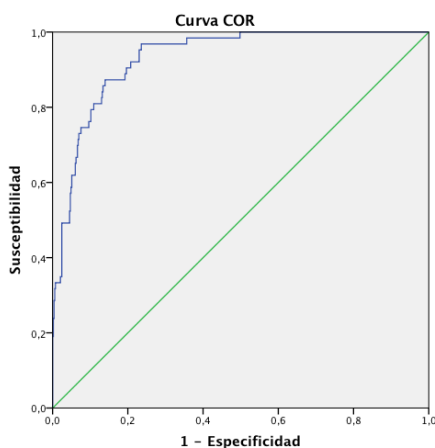


Ilustración 122. Curva ROC modelo predictivo de mortalidad pasados los 3ddv.

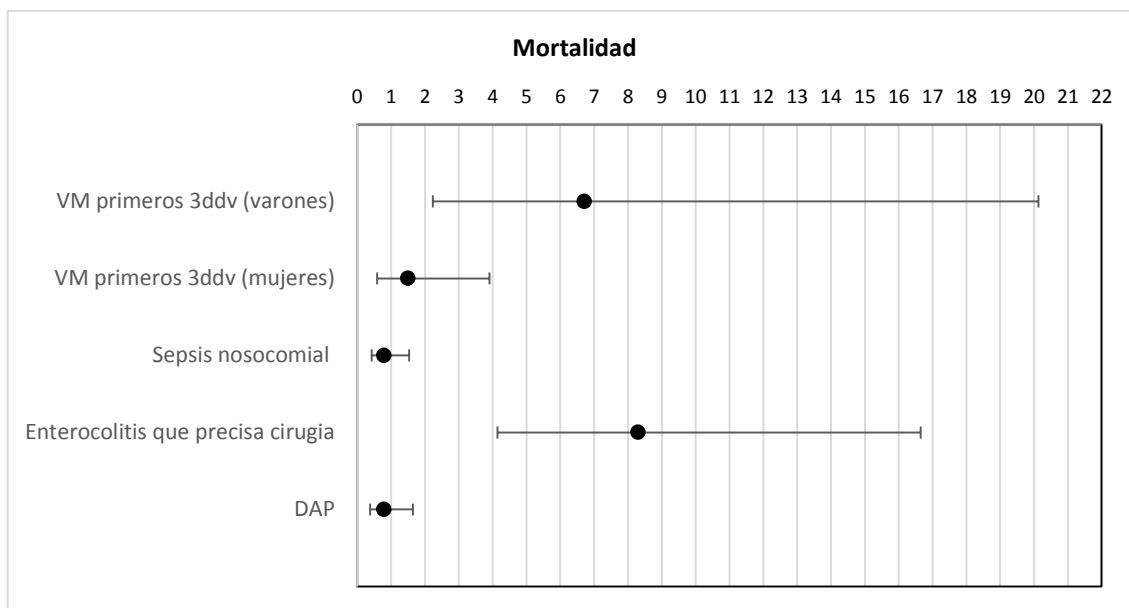


Ilustración 123: Representación esquemática de los factores de riesgo postnatales ajustados de muerte pasados los 3ddv.

Displasia Broncopulmonar en supervivientes

En el modelo predictivo sobre el desarrollo de DBP 2-3 (moderada-severa) en supervivientes encontramos que las variables EG, Histología placentaria Corticoides prenatales, Exposición a VM, hs totales de VM, necesidad de inotrópicos y enterocolitis explican el 52% de su variabilidad con un área bajo la curva de 0,91 95% IC 0,856-0,963; p<0,001).

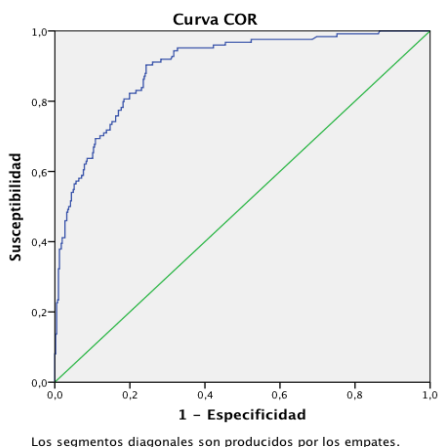


Ilustración 124. Curva COR DBP2-3 es supervivientes.

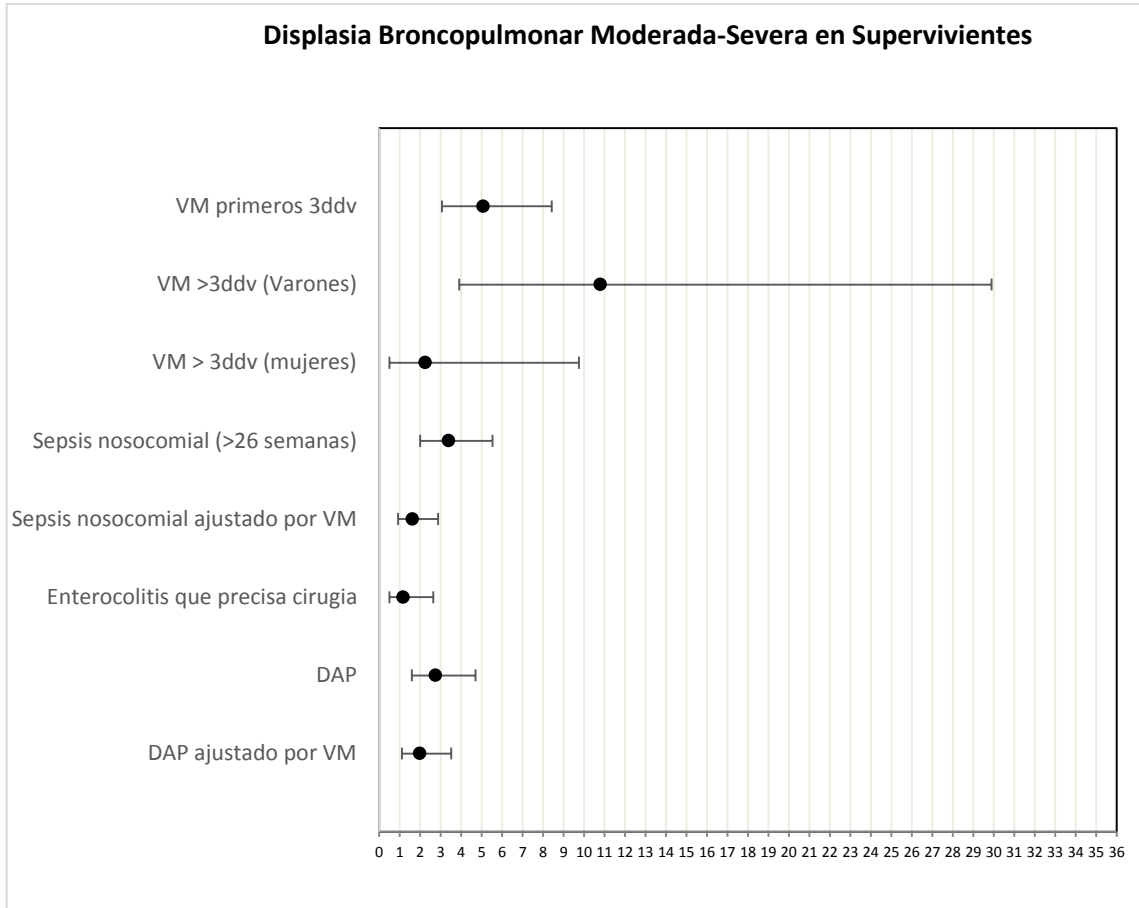


Ilustración 125. Representación esquemática factores de riesgo ajustados relacionados con DBP 2-3 en supervivientes.

6.4 Evaluación de la incidencia de factores de riesgo de muerte o DBP en los dos periodos (2012-13 vs 2016-17).

6.4.1 Factores prenatales.

Al comparar la incidencia de los factores prenatales en los periodos de estudio encontramos diferencias significativas únicamente en un mayor porcentaje de placenta con histología normal en el segundo periodo habiendo sin embargo menor numero de placentas no analizadas (Tabla 45). Al comparar la incidencia de placenta con Histología patológica no hay diferencias entre los 2 periodos (54,3% en 2012-13 vs 47,4% en 2016-17; $p= 0,175$).

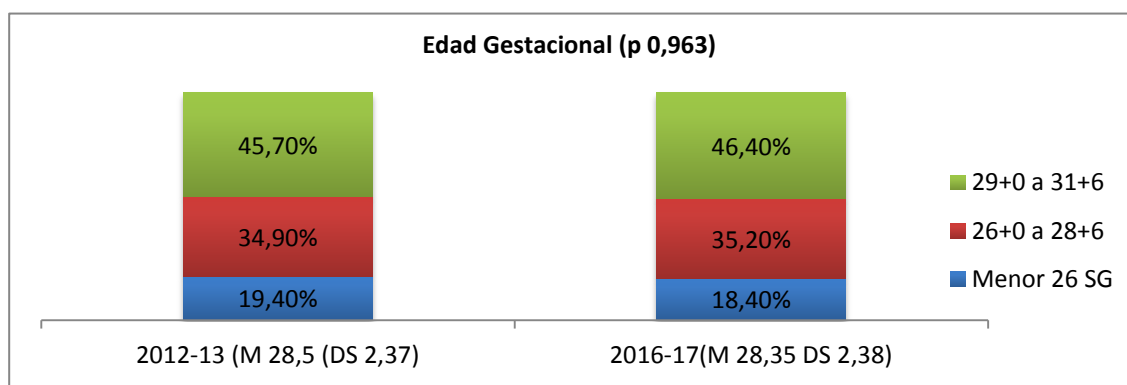


Ilustración 126: Comparativa EG entre los 2 periodos 2012-13 vs 2016-17).

	2012-13 (n232)	2016-2017 (n196)	p
Edad Gestacional	28,5 (2,37)	28,35 (2,38)	0,426
* Menor de 26 semanas	19,4% (45)	18,4% (36)	0,963
* 26+0 a 28+6	34,9% (81)	35,2% (69)	
* 29+0 a 31+6	45,7% (106)	46,4% (91)	
Sexo (mujer)	39,2% (91)	39,8% (78)	0,904
Histología de placenta			
* Normal	17,2%(40)	29,6%(58)	0,024
* Corioamnionitis	25% (58)	23% (45)	
* Patología vascular	29,3%(68)	24,5% (48)	
* No analizada	28,4%(66)	23% (45)	
Corticoides prenatales	58,6%(136)	62,2%(122)	0,445

Tabla 45: Comparativa de la incidencia de los factores de riesgo prenatales entre el periodo 2012-13 y 2016-17

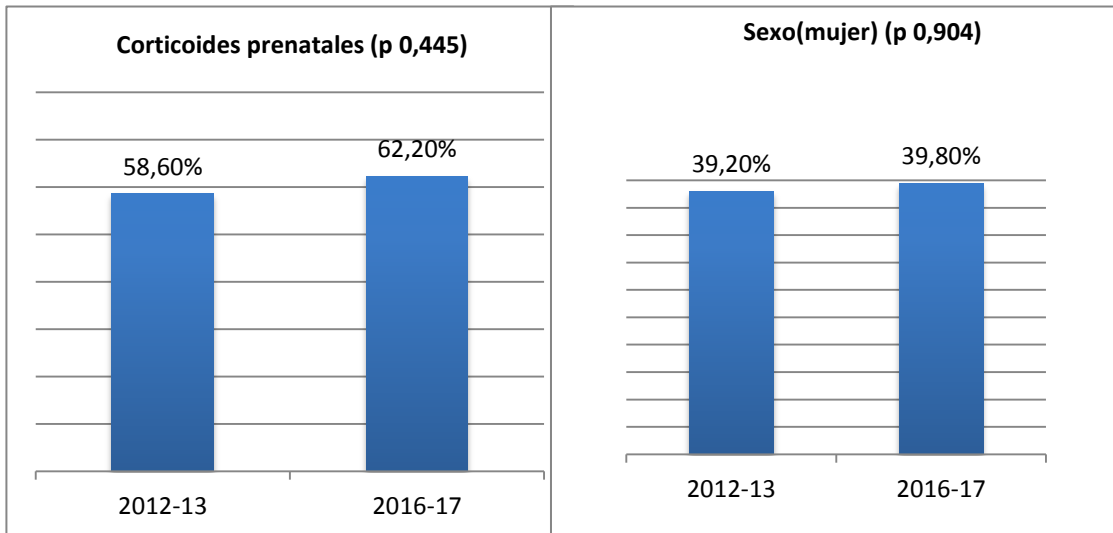


Ilustración 127. Comparativa incidencia tratamiento con ciclo completo de corticoides y sexo en los dos periodos de estudio

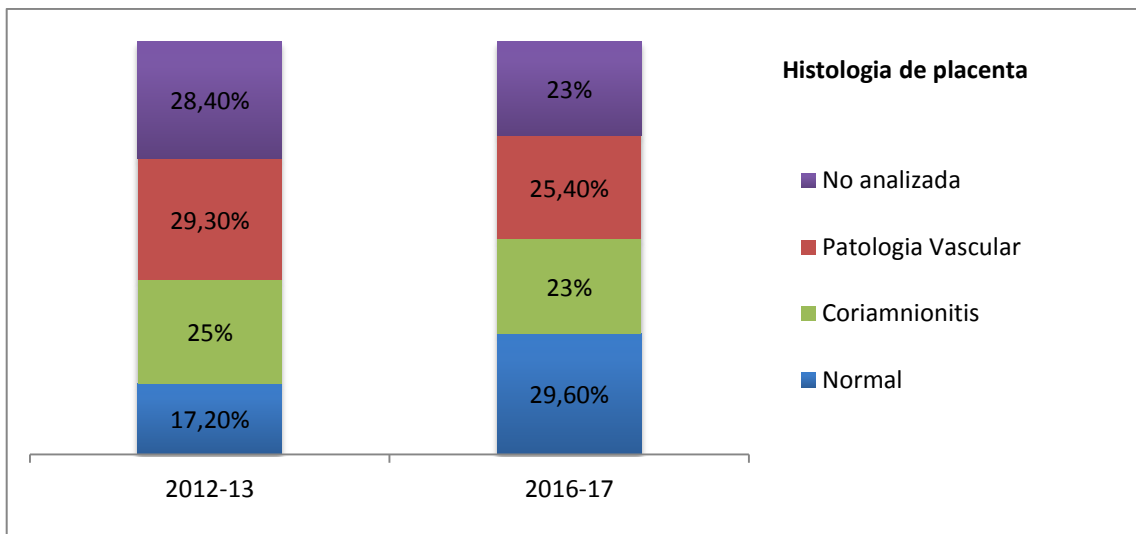


Ilustración 128. Comparativa Histología de placenta en los 2 periodos de estudio.

6.4.2 Factores postnatales

Al analizar la incidencia de sepsis/bacteriemia nosocomial, enterocolitis y DAP encontramos una menor incidencia de sepsis/bacteriemia nosocomial en el segundo periodo ajustado por el resto de factores prenatales (OR 0,324; 95% IC 0,211- 0,499 ; p<0,001 (Tabla 46).

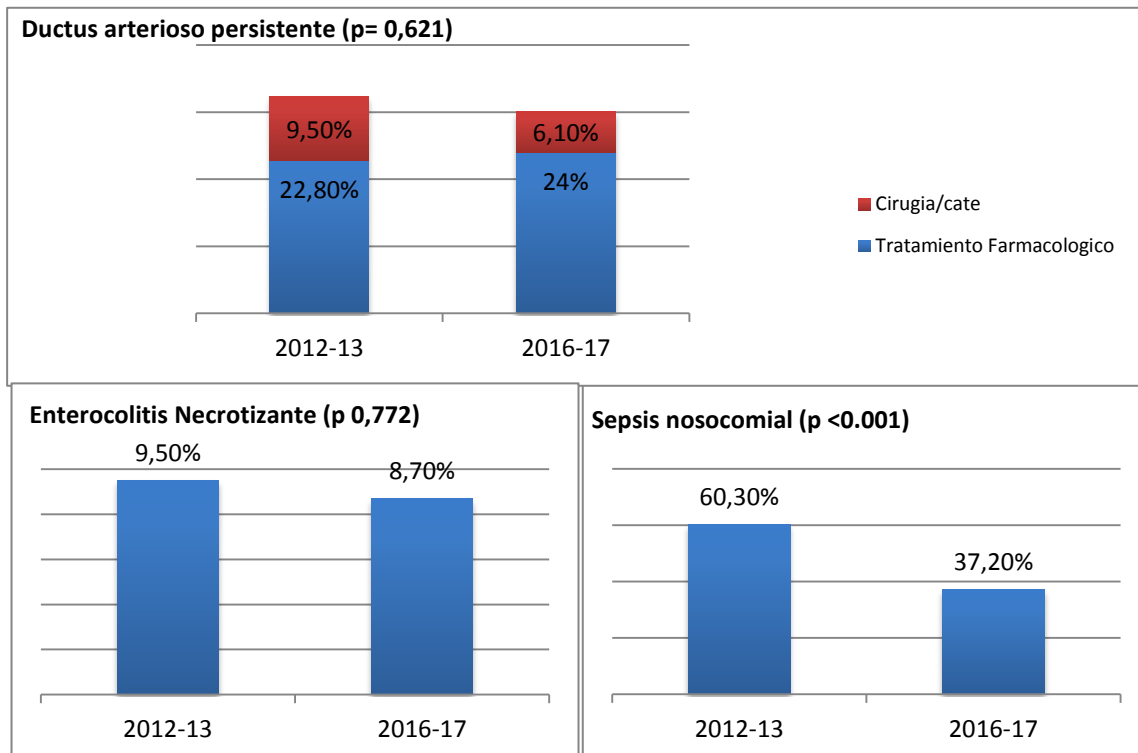


Ilustración 129: Representación gráfica de la comparativa de la incidencia de los factores de riesgo postnatales entre los 2 periodos

	2012-13 (n232)	2016-2017 (n196)	p
Sepsis/bacteriemia nosocomial	60,3% (140)	37,2% (73)	<0.001
Enterocolitis	9,5% (22)	8,7% (17)	0,772
DAP	32,3% (75)	30,1% (59)	0,621

Tabla 46. Comparativa incidencia de factores de riesgo postnatales entre 2013-13 y 2016-17.

6.5 Evaluación de las modificaciones de la estrategia de manejo respiratorio entre los 2 periodos (2012-13 vs 2016-17).

	2012-13 (n232)	2016-2017 (n196)	p
Intubación en paritorio	30,6% (71)	28,1% (55)	0,656
Soporte respiratorio en las primeras 2hs de vida			
* CPAPn	61,6% (143)	64,3% (126)	0,337
* CPAPn con Surfactante	6,5% (15)	9,2% (18)	
* VM	31,9%(74)	26,5%(52)	
Surfactante	55,6%(129)	47,4%(93)	0,093
* INSURE	23,3% (30)	0%(0)	<0,001
* LISA	3,1%(4)	41,9%(39)	
* Intubado	73,6% (95)	58,1% (54)	
Segunda dosis de surfactante	38,75% (50)	47,3%(44)	0,271
Soporte respiratorio a los 3ddv			
- Sin soporte	8,2%(19)	7,7%(15)	0,193
- GN	14,7%(34)	13,8%(27)	
- CPAPn	49,1%(114)	53,6%(105)	
- VMC	10,3%(24)	4,6%(9)	
- VAFO	13,4%(31)	17,9%(35)	
- Exitus	4,3%(10)	2,6%(5)	
Pacientes en VM a los 3ddv.	23,7%(55)	21,9%(43)	0,019
- VMC	43,6%(24)	20,5%(9)	
- VAFO	56,4%(31)	79,5%(35)	
VMNI	5,2% (12)	23,2%(45)	<0,001

Tabla 47. Comparativa de la estrategia de manejo respiratorio entre los dos periodos (2012-13 vs 2016-17)

6.5.1 Estabilización en paritorio.

No encontramos diferencias significativas en el porcentaje de pacientes que precisan intubación en paritorio entre los 2 periodos de estudio.

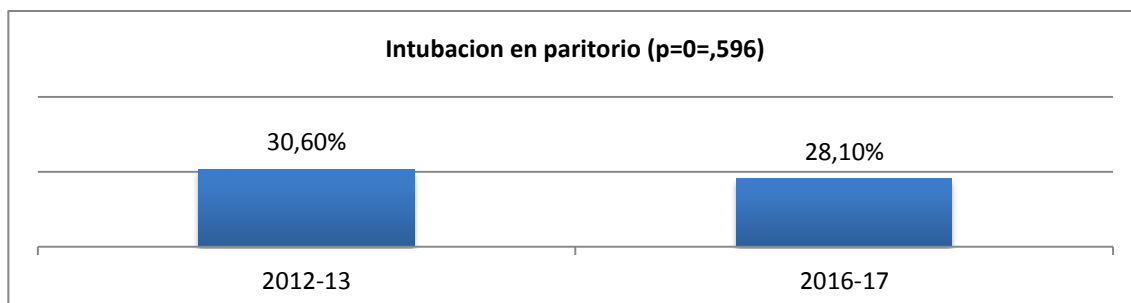


Ilustración 130: Comparativa incidencia intubación en paritorio entre los 2 periodos (2012-13 vs 2016-17).

Sin embargo, al analizar la necesidad de intubación durante todo el periodo de estudio (2012 al 2016), si se objetiva un aumento progresivo en los primeros 2 años con un descenso posterior. Dado que coincide con el aumento en la administración de sulfato de magnesio hemos analizado el posible efecto de esta variable en la necesidad de intubación en paritorio sin encontrar asociación OR 0,986 (95% IC 0,658- 1,477). Objetivamos a su vez un descenso posterior en el porcentaje de intubación manteniéndose e incluso aumentando el porcentaje de pacientes en los que se ha administrado sulfato de magnesio.

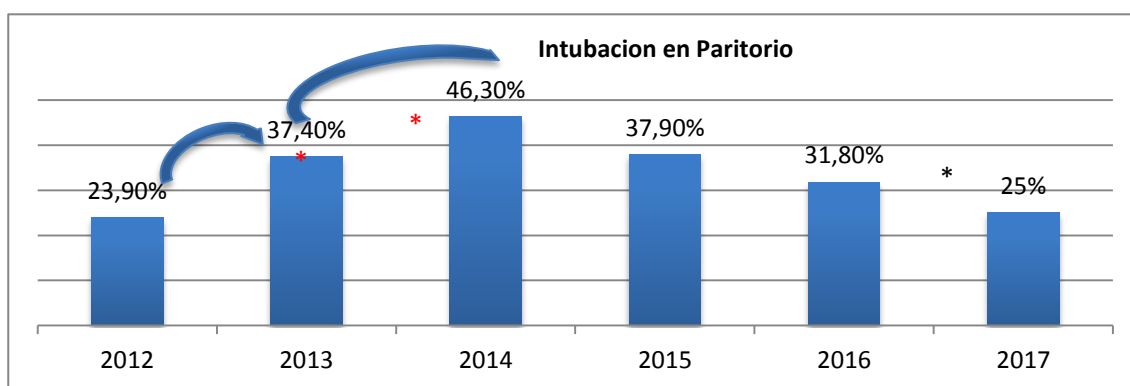


Ilustración 131 Intubación en paritorio durante el periodo de estudio. * diferencias entre 2017 y 2013, 14,15 * diferencia entre 2012 y 2013, 14, 15) p= 0,004

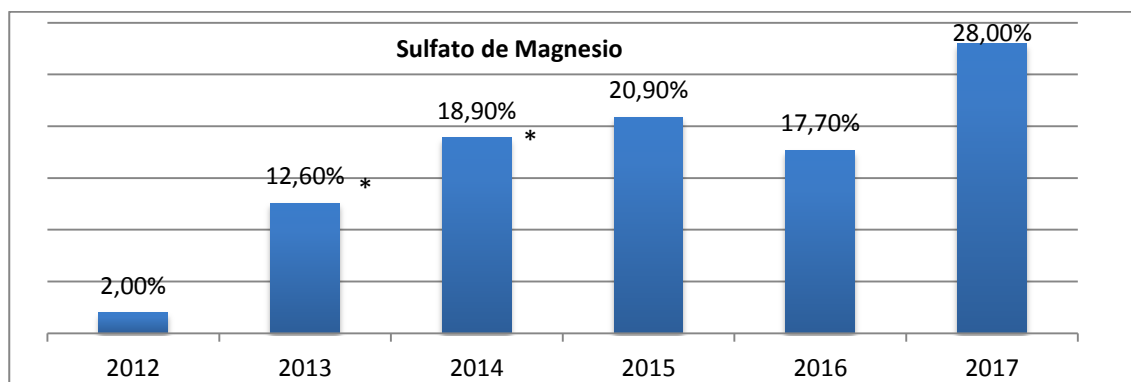


Ilustración 132 Administración de sulfato de magnesio durante el periodo de estudio. Diferencias significativas entre el 2012, 13 y 14.

6.5.2 Soporte respiratorio en las primeras 2 horas después del nacimiento.

Tampoco encontramos diferencias significativas en el porcentaje de pacientes expuesto a más de 1 hora de ventilación mecánica en las primeras 2 horas desde el nacimiento (hdv) (31,9% en 2012-13 vs 26,5% en 2016-17, p=0,352).

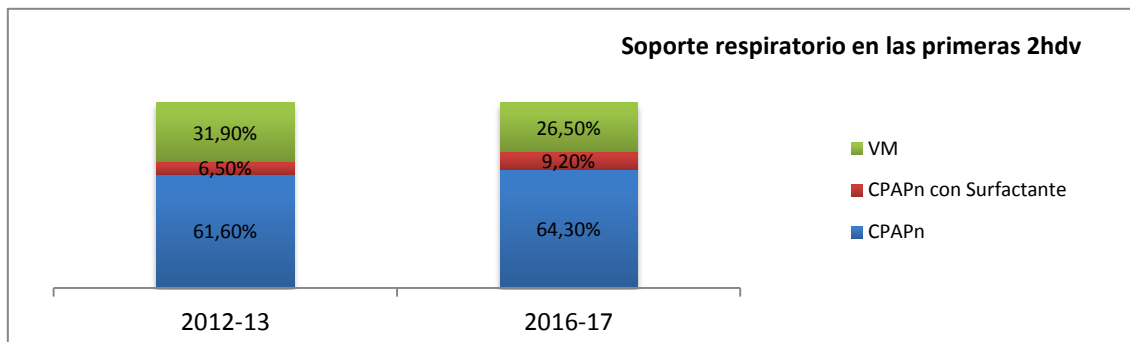


Ilustración 133: Comparativa soporte respiratorio requerido en las 2 primeras horas desde el nacimiento entre los 2 periodos (2012-13 vs 2016-17)

6.5.3 Necesidad de Administración de surfactante

El porcentaje de pacientes que precisa administración de surfactante es similar en los 2 periodos. No hay diferencias tampoco en la media de las horas desde el nacimiento a las que se administra surfactante 5,1 (SD 11,7) vs 7,6 (22,4) $p=0,28$, ni en el numero de dosis administrada entre los 2 periodos: 1,42 (DS 0,6) en 2012-13 vs 1,5 (DS 0,56) en 2016-17; $p=0,281$. Tampoco hay diferencias en el numero de dosis cuando se estratifica por grupos de edad gestacional entre los 2 periodos (Tabla 48).

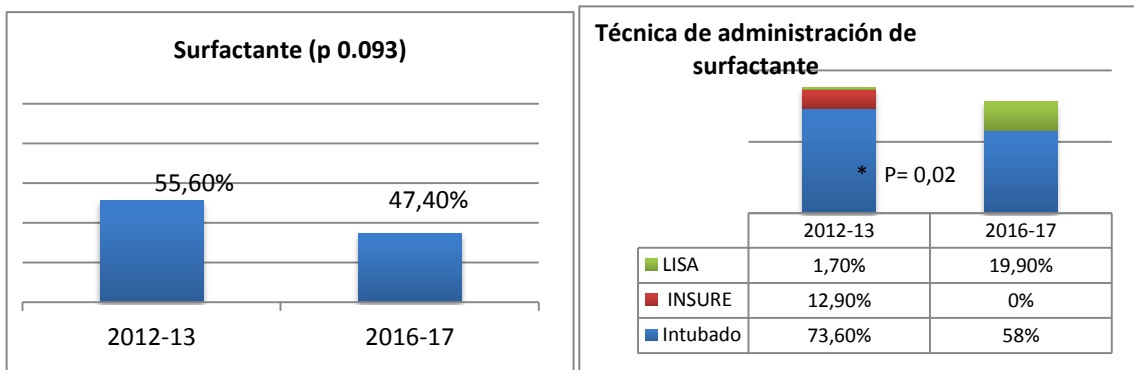


Ilustración 134. Comparativa administración de surfactante entre los dos periodos (2012-13 vs 2016-17)

	Media (DE) 2012-13	Media (DS) 2016-17)	p
Menor de 26 s	1,63 (0,67)	1,6 (0,62)	0,913
26 a 29 s	1,37 (0,59)	1,45(0,55)	0,876
29-32 s	1,26 (0,50)	1,47 (0,51)	0,078

Tabla 48. Dosis media surfactante por grupo de edad gestacional entre los 2 periodos,

6.5.4 Técnica de administración de surfactante.

Si se objetivan diferencias significativas en la técnica de administración con un aumento en el uso de la técnica LISA y disminución en el porcentaje de pacientes en el que se administra surfactante tras intubación y conexión a ventilación mecánica (>1 hora) en el segundo periodo (40,0% del total de pacientes en 2012-13 vs 27,6% en 2016-17; $p < 0,004$). Si consideramos únicamente los pacientes en los que se ha administrado surfactante, la proporción de pacientes en los que se administra surfactante intubado también es menor: 73,6% en 2012-13 vs 58% en 2016-17; $p = 0,02$ (Ilustración 134) Ajustado por los factores perinatales el periodo 2016-17 disminuye la probabilidad de que el surfactante se administre mediante intubación y VM mayor de 1 hora: OR 0,356 (95% IC 0,188-0,674 ; $p = 0,002$).

6.5.5 Soporte respiratorio a los 3 días de edad.

No hay diferencias en el soporte respiratorio a los 3ddv entre los 2 periodos, sin embargo, si consideramos los pacientes que están conectados a ventilación mecánica a los 3 días desde el nacimiento, un mayor porcentaje esta en modalidad de alta frecuencia en el segundo periodo, 56,4% en 2012-13 vs 79,5% en 2016-17 ($p = 0,019$) (Ilustración 136).

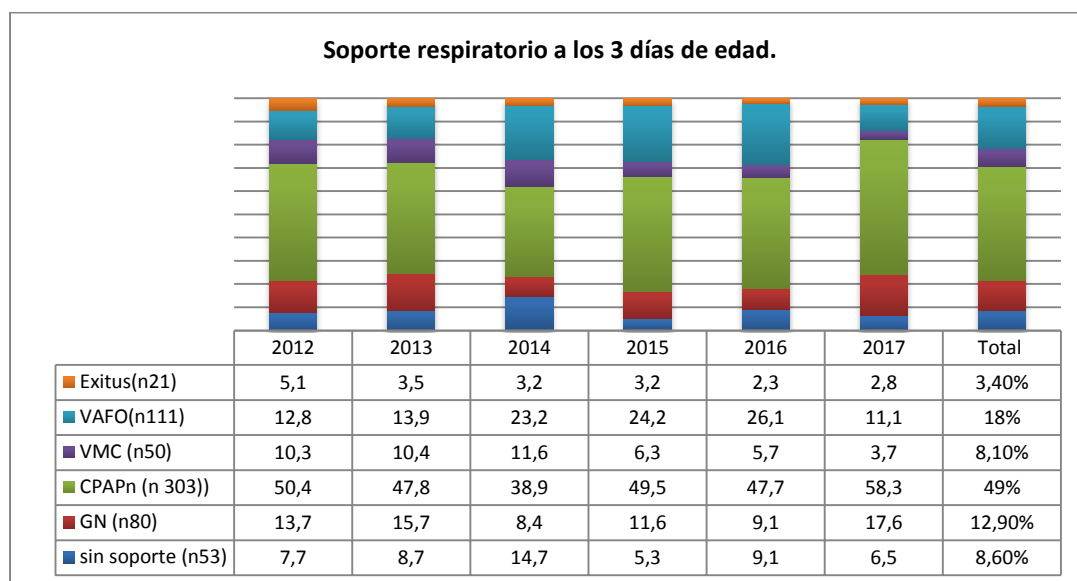


Ilustración 135. Comparativa soporte respiratorio a los 3ddv por año

Soporte respiratorio a los 3ddv

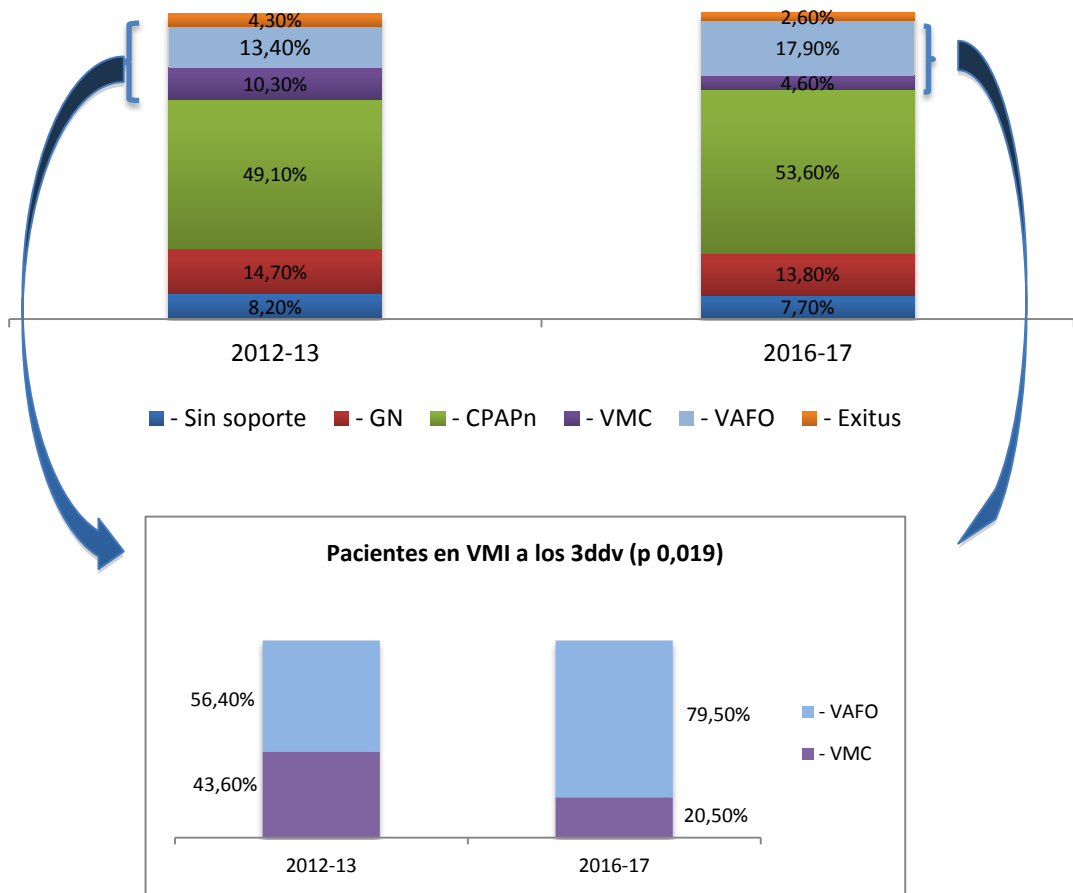


Ilustración 136: Comparativa soporte respiratorio a los 3ddv entre los 2 periodos.

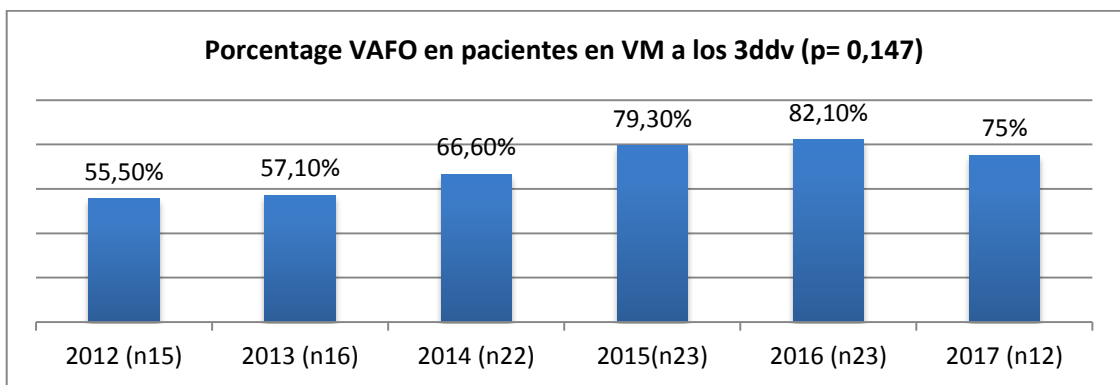


Ilustración 137. Comparativa porcentaje de pacientes en VAFO entre los pacientes en VM a los 3 días del nacimiento por año.

6.5.6 Uso de Ventilación nasal sincronizada. (VMNIs)

La utilización del soporte con Ventilación nasal sincronizada se ha ido incrementando a los largo del periodo de estudio con una diferencia significativa entre los 2 periodos: 5,2% en 2012-13 vs 23,2% en 2016-17; $p < 0,001$).

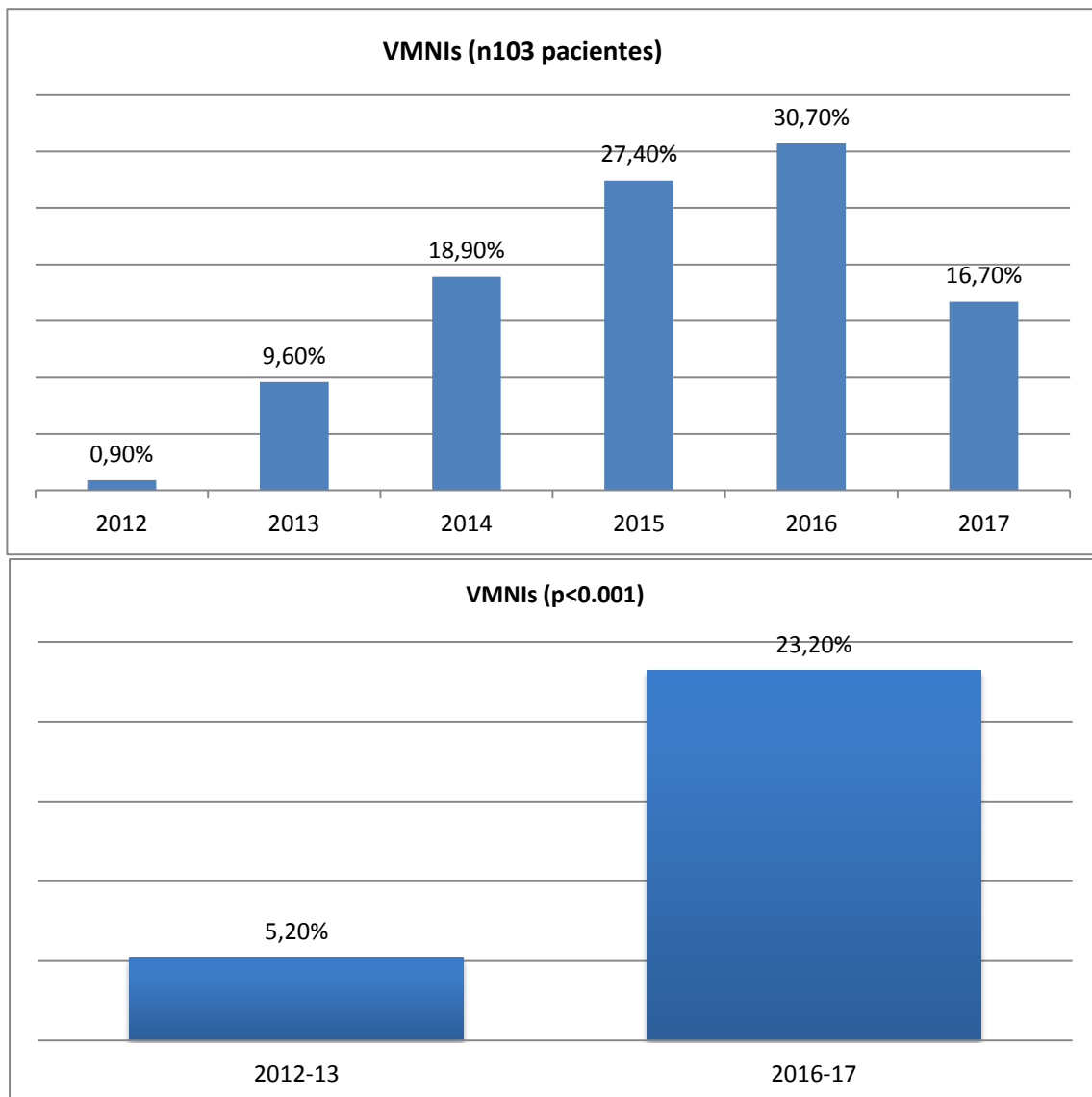


Ilustración 138. Comparativa diferencias en el uso de VMNIs.

6.5.7 Uso de corticoides postnatales

El uso de tratamiento con corticoides postnatales, ajustado por los factores de riesgo prenatales ha aumentado en el segundo periodo en 2,9 veces (OR 2,93, 95% IC 1,32-6,49; p= 0,008).

Al revisar las indicaciones, encontramos que su utilización como tratamiento de la DBP no ha aumentado significativamente 1,3% (n 3) vs 4,1% (n8) p=0,122. Sin embargo si ha aumentado su utilización como tratamiento de la hipotensión refractaria 2,6% vs 7,1% p= 0,032.

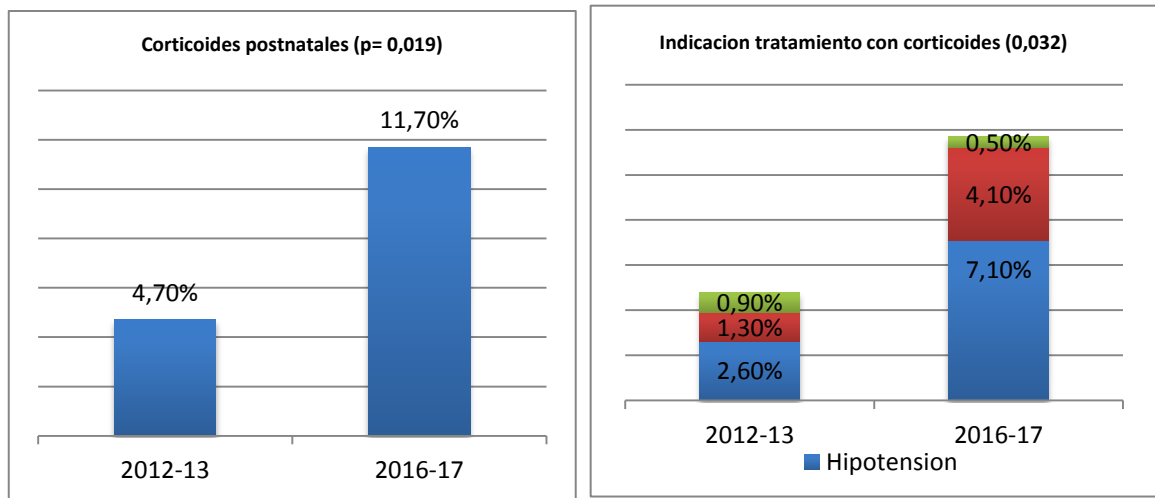


Ilustración 139. Comparativa uso de corticoides postnatales.

No encontramos diferencias en la respuesta a los mismos utilizados como tratamiento de la DBP considerando la posibilidad de extubación en los siguientes 7 días tras su administración entre los 2 periodos: 33% en 2012-13 vs 50% en 2016-17 (p=1) siendo el número de pacientes muy pequeño (n11). En el periodo 2012-13 el corticoide utilizado fue dexametasona y en el 2016-17 hidrocortisona (17mgr/kg). El tratamiento con corticoides postnatales fue más precoz en el segundo periodo: 2,48 semanas (DE 1,2) en 2016-17 vs 5,42 semanas (DE 0,93) en 2012-13 p 0,005. La edad mínima de administración fue 1,3 semanas en el segundo periodo y 4,57 semanas en el primer periodo.

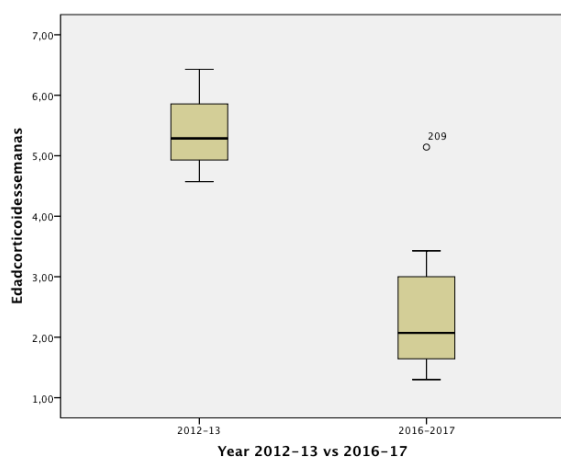


Ilustración 140: Comparativa Edad (semanas) de la administración de corticoides postnatales entre los 2 periodos,

Al analizar el efecto de los corticoides en función del tipo de corticoide utilizado o la dosis administrada durante todo el periodo de estudio no encontramos diferencias significativas en ninguno de los parámetros debido en parte al escaso tamaño de la muestra.

	Hidrocortisona 72mgr/kg (n14)	Hidrocortisona 17mgr/kg (n8)	Dexametasona 1mgr/kg (n3)	p
Extubacion en los siguientes 7 dias	35,7%	50%	40,9%	1
SLD severa	42,9%	37,5%	33,3%	0,582
Mortalidad	7,1%	25%	0%	0,477
Exitus o ecografía cerebral patológica	21,4%	37,5%	33,3%	0,22
Brunet-Lézine < 85	44,4% (n9)	Sin datos	100% (n3)	0,205

Tabla 49 Comparativa del tratamiento con las distintas pautas de corticoides postnatales utilizadas,.

6.5.8 Uso de Óxido Nítrico inhalado (NO).

Se objetiva un aumento no significativo en el porcentaje de pacientes tratados con óxido nítrico en el segundo periodo. Se ha administrado en un total de 48 pacientes en los 6 años de estudio. La mediana de edad gestacional es de 25,4 semanas (RIC 24,4-26,5) y el peso de 710 grs (RIC 610-870 grs). El 64,6% requiere intubación en paritorio y el 95,8% precisa soporte inotrópico, es decir, son pacientes extremadamente graves con una alta mortalidad (45,8%) y con una SL-DBP 2-3 de tan solo el 6,3%.

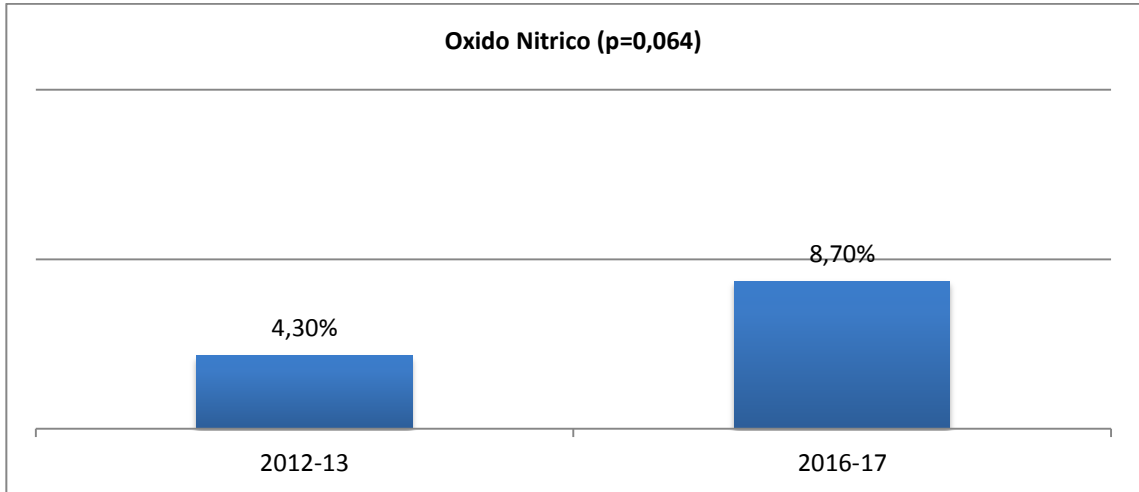


Ilustración 141 Comparativa uso de óxido nítrico entre los 2 periodos.

6.5.9 Administración de fármacos inotrópicos

No se objetivan diferencias en el porcentaje de pacientes que precisan soporte inotrópico durante su ingreso en los 2 periodos.

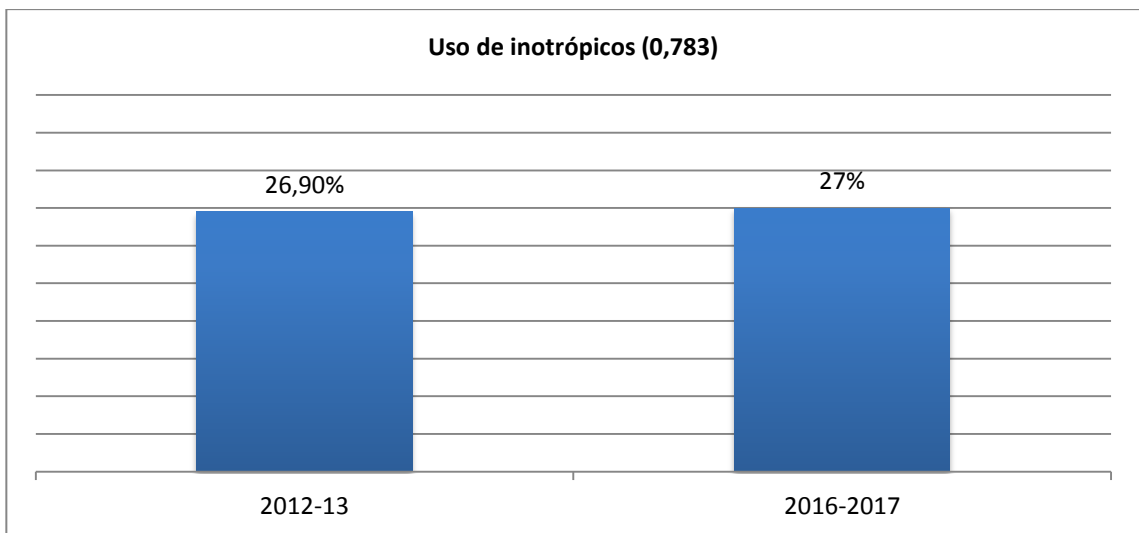


Ilustración 142: Comparativa uso de fármacos inotrópicos durante el periodo de estudio.

6.6 Evaluación de las modificaciones en la exposición a ventilación mecánica durante el periodo de estudio.

6.6.1 Exposición a Ventilación mecánica Invasiva en los primeros 3 días de edad.

La proporción de pacientes expuestos a VM (mayor de 1 hora) en los primeros 3 días tras el nacimiento es significativamente mayor en el primer periodo, 47,4% vs 36,7% p 0,031, de tal forma que, ajustado por los factores de riesgo perinatales, el segundo periodo aumenta la probabilidad de no precisar VM durante los primeros 3 días en 1,94 veces (95% IC 1,236-3,048; p 0.004). Las diferencias se producen a expensas de los pacientes que precisan VM entre las 2 horas y los 3 días (15,9% vs 8,7%; p=0,023). Estratificado por edad gestacional objetivamos que esta reducción es significativa únicamente en los mayores de 26 semanas (Ilustración 145 y Tabla 52).

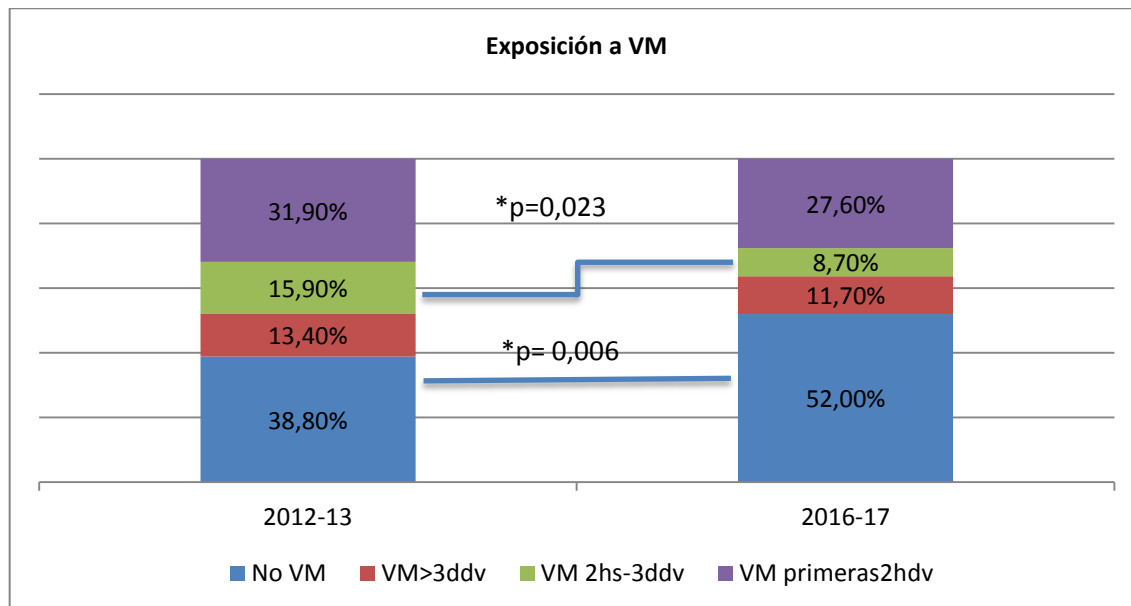


Ilustración 143. Comparativa exposición a VM entre los 2 periodos.

6.6.2 Exposición a ventilación mecánica invasiva pasados los primeros 3 días de edad.

La disminución en la necesidad de ventilación mecánica pasados los primeros 3 días tras el nacimiento en el segundo periodo no llega a ser significativa, siéndolo aún menos cuando se ajusta además por los factores de riesgo postnatales asociados a la necesidad de ventilación mecánica (Tabla 51 y Tabla 50). Estratificado por grupos de edad gestacional, la reducción en la exposición a VM pasados los 3 días de edad sí alcanza significación estadística en el grupo de 26 a 29 semanas de gestación cuando se ajusta por los factores de riesgo prenatales (Tabla 52).

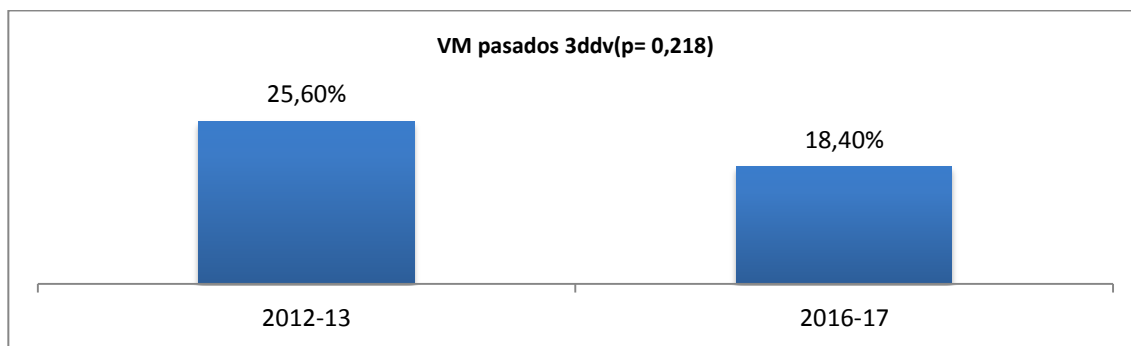


Ilustración 144. Comparativa porcentaje de pacientes que precisan VM pasados los 3ddv entre los 2 periodos

	2012-13 (n232)	2016-17 (n196)	P
Exposición a VM en los 1º 3 días	47,8%(111)	36,2% (71)	0,018
Exposición a VM pasados los 1º 3 días	25,6%(31)	18,4%(23)	0,218
VM durante la hospitalización	61,2%(142)	48% (94)	0.006
Horas totales de VM	213,5 (490.9)	180,3 (365,2)	0.437
Horas totales de VM*	349 (590) (n142)	380 (454) (n 94)	0,453

Tabla 50. Comparativa cruda de la Exposición a VM entre los 2 periodos, * solo pacientes expuestos a VM

2016-17 vs 2012-13 (Controlado por EG, sexo, Corticoides prenatales y Histología de placenta)			
	OR	95% IC	p
No VM primeros 3 ddv	1,94	1,236-3,048	0.004
No VM pasados los 1º 3ddv	2,22	0,996-4,941	0,051
No VM pasados los 1º 3ddv*	0,655	0,255-1,906	0,438
No VM durante la hospitalización	2.51	1,511-4,161	<0.001
No VM durante la hospitalización*	2.05	1,166-3,619	0,013

Tabla 51. Comparativa ajustada de la exposición a VM entre los 2 periodos, * Ajustado además por sepsis nosocomial, DAP y NEC.

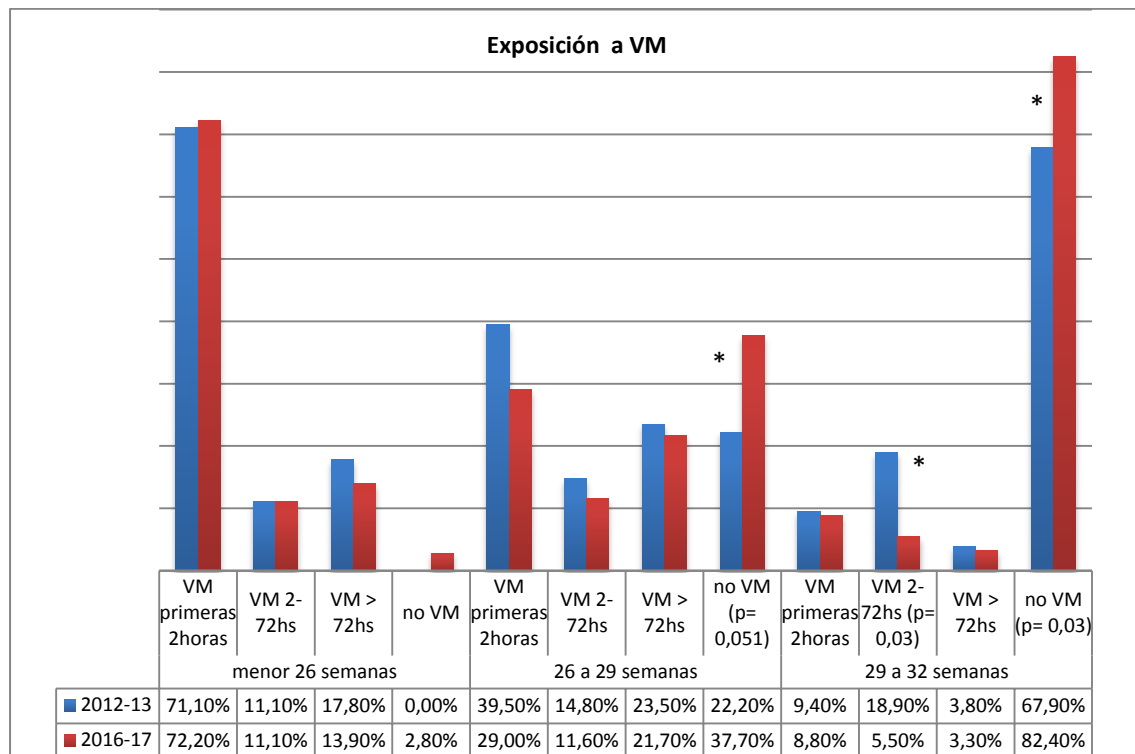


Ilustración 145. Comparativa Exposición a VM entre los 2 periodos estratificado por edad gestacional.

2016-17 vs 2012-13	VM primeros 3 días OR (95% IC)	VM > 3 días OR (95% IC)	No VM OR (95% IC)
Menor de 26s	1,226 (0,331-4,546)		
26 a 29 s	0,420 (0,202-0,874)	0,334 (0,113-0,984)	3,421 (1,496-7,822)
29-32 s	0,430 (0,205-0,904)	0,684 (0,140-3,357)	2,172 (1,084-4,353)

Tabla 52 Efecto ajustado del segundo periodo sobre la exposición a VM estratificado por grupos de edad gestacional.

6.6.3 Duración de la Ventilación Mecánica Invasiva

No encontramos diferencias significativas en la duración en horas de la VM invasiva entre los 2 periodos, tanto de forma global como si consideramos solo los pacientes expuestos a VM invasiva. La media en días de VM disminuye de 8,9 (DS 20,45) a 7,51 (DS 15,2) p= 0,251 (Tabla 50).

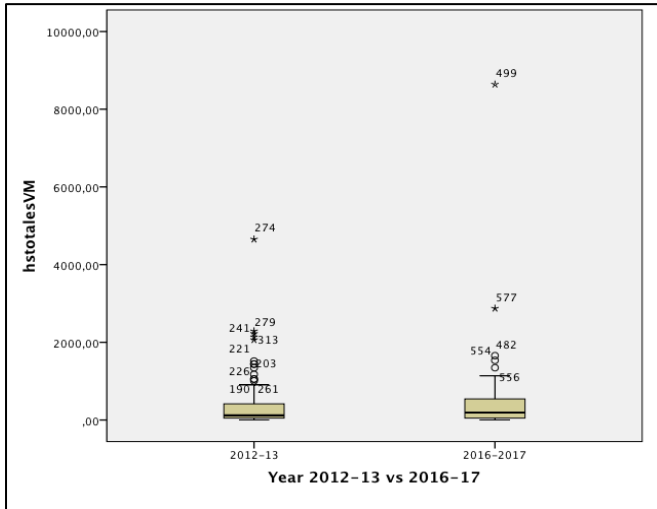


Ilustración 146. Comparativa duración de la VM invasiva (horas) entre los 2 periodos.

6.7 Evaluación en la incidencia de neumotórax.

No se evidencian diferencias entre la incidencia de neumotórax entre los 2 periodos.

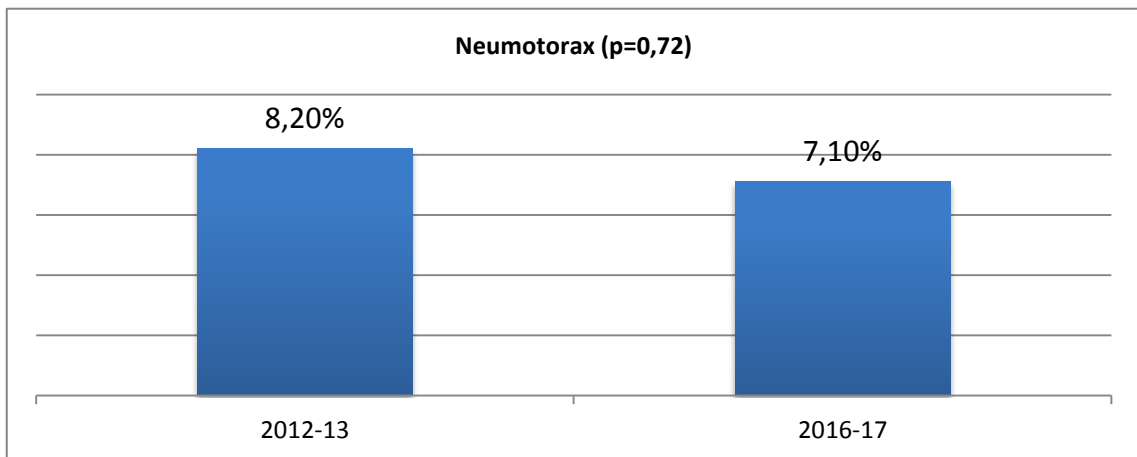


Ilustración 147: Comparativa incidencia de neumotórax entre los 2 periodos.

6.8 Evaluación de la evolución de la incidencia de Supervivencia Libre de DBP 2-3 durante el periodo de estudio.

Objetivamos un aumento progresivo en la Supervivencia libre de DBP moderada-severa (SL-DBP 2-3) a partir del 2014, con un incremento interanual no significativo. Sin embargo, al comparar los 2 periodos la SL-DBP 2-3 aumenta de 62,1% en 2013-13 a 73,5% en 2016-17; $p= 0,012$).

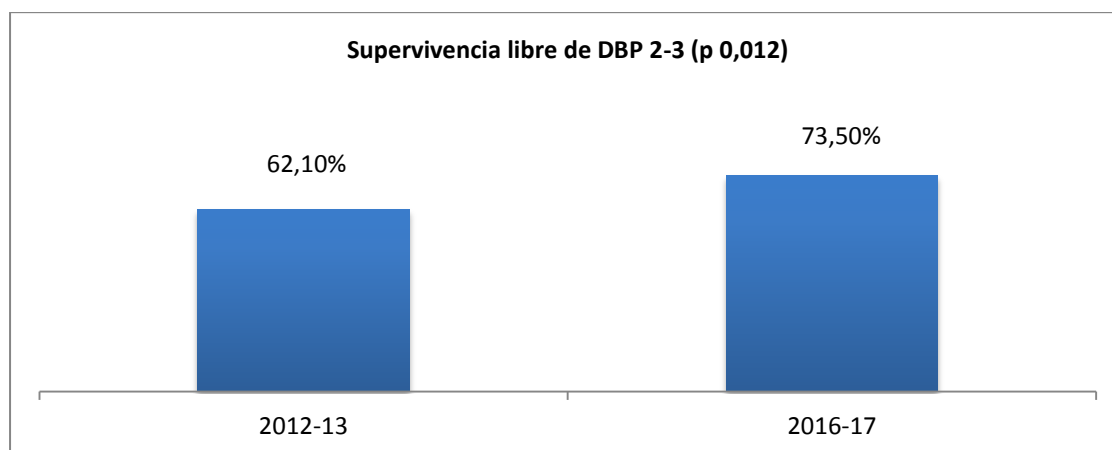
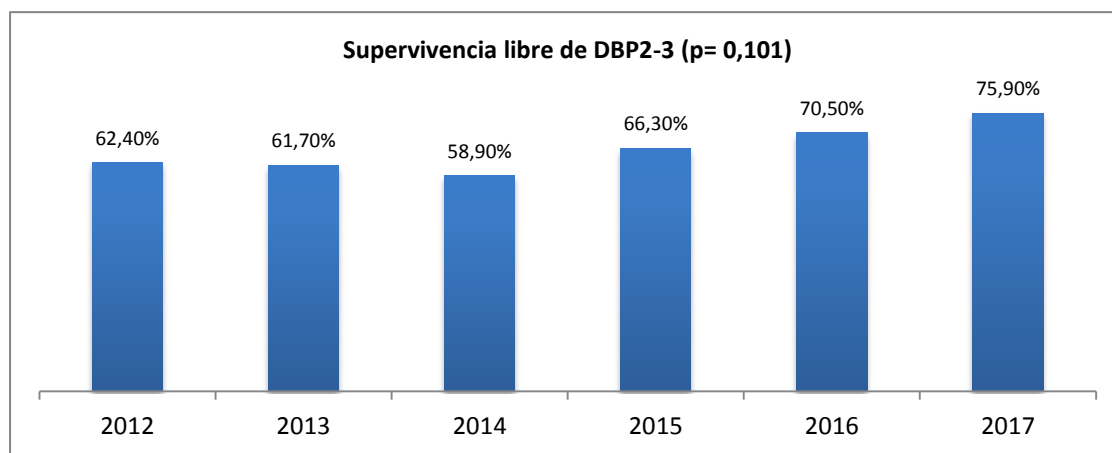


Ilustración 148. Comparativa SL-DBP 2-3 durante el periodo de estudio.

Ajustado por los factores de riesgo perinatales, la SL-DBP 2-3 aumenta 2,542 veces (95% IC 1,47-4,389) $p <0,001$ en el segundo periodo (2016-17). El efecto es más evidente en el grupo de edad gestacional de 26 a 29 semanas (Ilustración 149 y tabla 53).

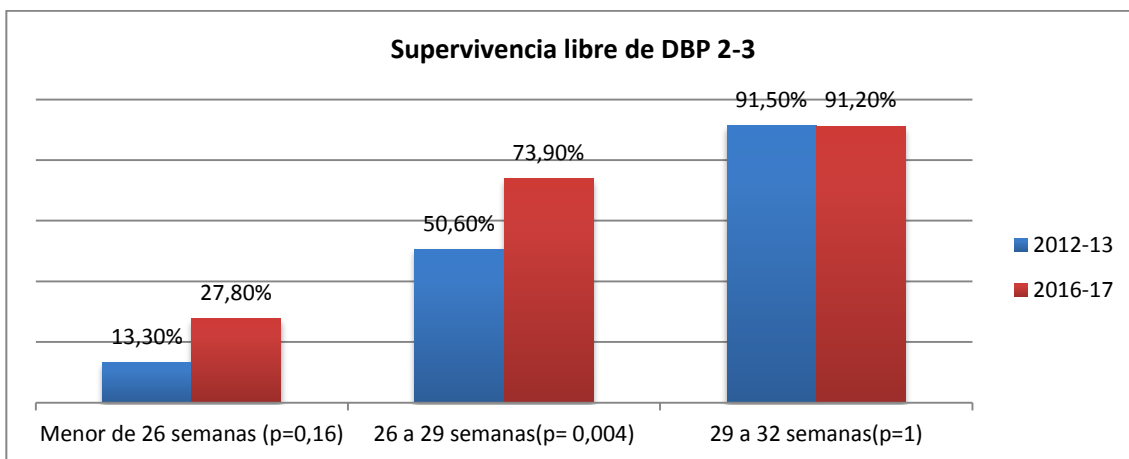


Ilustración 149. Supervivencia libre de DBP 2-3 en los 2 periodos estratificado por grupos de EG

Supervivencia Libre de DBP 2-3 en 2016-17 vs 2012-13			
	OR	95% IC	p
Menor de 26 semanas	2,863	0,757-10,824	0,121
26 a 29 semanas	4,466	1,942-10,274	<0,001
29 a 32 semanas	0,976	0,336-2,834	0,976

Tabla 53 Efecto ajustado del segundo periodo sobre la SL-DBP 2-3 estratificado por grupos de edad gestacional.

Dado que una de las modificaciones más importantes del segundo periodo es la reducción en la exposición a VM, hemos ajustado el análisis por esta variable encontrando un aumento menos marcado en la SL-DBP 2-3 en el segundo periodo (OR 1,967 95% IC 1,094-3,539; p0,024).

Cuando comparamos la SLD 2-3 en los 2 periodos estratificando por la exposición a VM durante la hospitalización encontramos un aumento de la SL-DBP 2-3 en los pacientes expuestos a VM invasiva (OR 1,846 95% IC 1,002-3,403; p 0,049). Produciéndose este efecto solo en los pacientes expuestos a VM en los primeros 3 ddv (OR 2,286 95% IC 1,072-4,878; p 0,032). Es decir, el aumento en la SL-DBP 2-3 se produce no sólo por el efecto derivado de la reducción en la exposición a VM, sino también por un aumento en la SL-DBP 2-3 en los pacientes expuestos a VM (Tabla 54).

Supervivencia Libre de DBP 2-3 (SLD 2-3) 2016-17 vs 2012-13	OR 95% IC	p
SL-DBP 2-3	2,54 (1,47-4,34)	< 0,001
SL-DBP 2-3 en pacientes expuestos a VM	1,846 (1,002-3,403)	0,049
SL-DBP 2-3 pacientes expuestos a VM en los 1° 3ddv	2,286 (1,072-4,878)	0,032
SL-DBP 2-3 pacientes expuestos a VM pasados los 3ddv	1,400 (0,462-4,241)	0.551

Tabla 54. Comparativa ajustada de la SL-DBP 2-3 entre los 2 periodos.

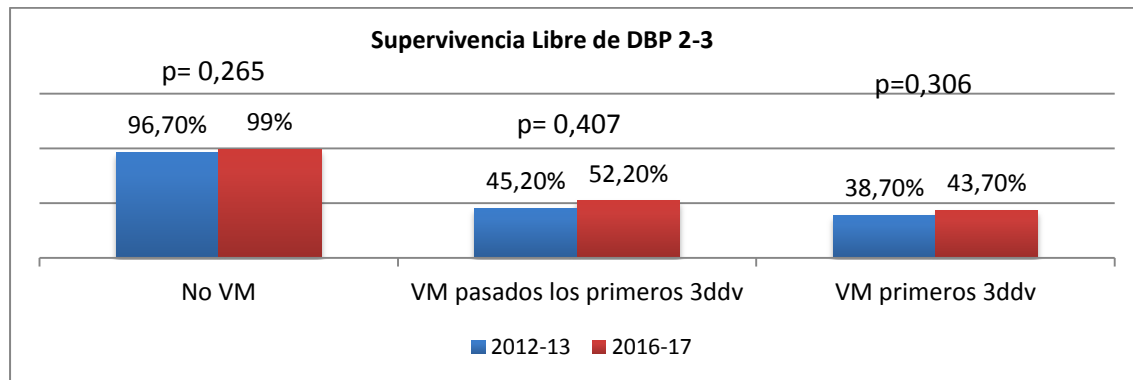


Ilustración 150. Comparativa SL-DBP 2-3 entre los 2 periodos en función de la exposición a VM. * Efecto significativo cuando se ajusta por los factores de riesgo.

Si comparamos únicamente los pacientes en VAFO al tercer día de edad en el periodo 2012-13 (n 31) con el periodo 2016-17 (n35), encontramos una aumento en la SLD2-3 en el segundo periodo de 4,074 95% IC 1,054-15,735 p 0,042.

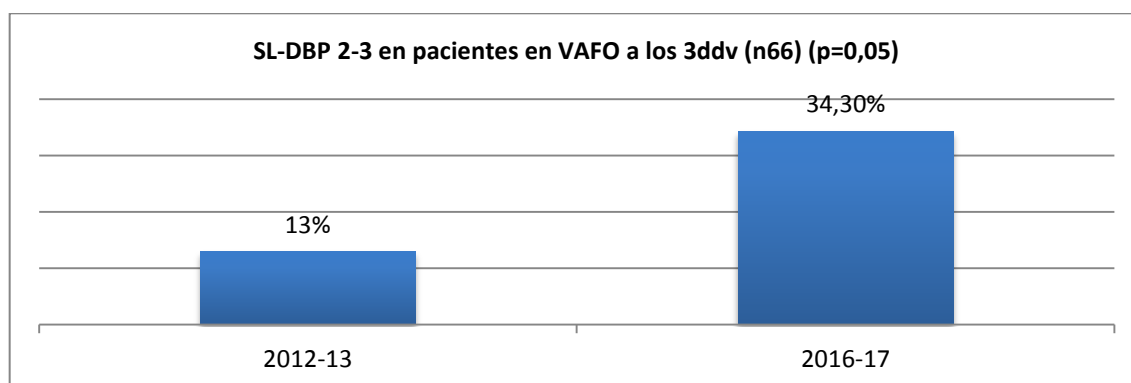


Ilustración 151. Comparativa SL-DBP 2-3 en los pacientes en VAFO a los 3ddv entre los 2 periodos.

Al considerar los pacientes en los que se administraron corticoides postnatales para el tratamiento de la DBP entre los 2 periodos no encontramos diferencias en la incidencia de DBP severa, 33,3% en 2012-13 vs 37,5% 2016-17 (p=1).

6.9 Evaluación de la evolución de la mortalidad durante el periodo de estudio.

No hay diferencias significativas en la mortalidad al alta hospitalaria en el periodo de estudio. Tampoco cuando se ajusta por los factores de riesgo prenatales (OR 0,84 95% IC 0,437-1,616; p 0,602) ni por los factores de riesgo postnatales (NEC y sepsis nosocomial) OR 0,673 95% IC 0,323-1,402, p= 0,29). No encontramos diferencias significativas en la causa del éxitus (Ilustración 154), ni en las horas de vida en que se produce, aunque la mortalidad tiende a ser más tardía en el segundo periodo (Ilustración 156).

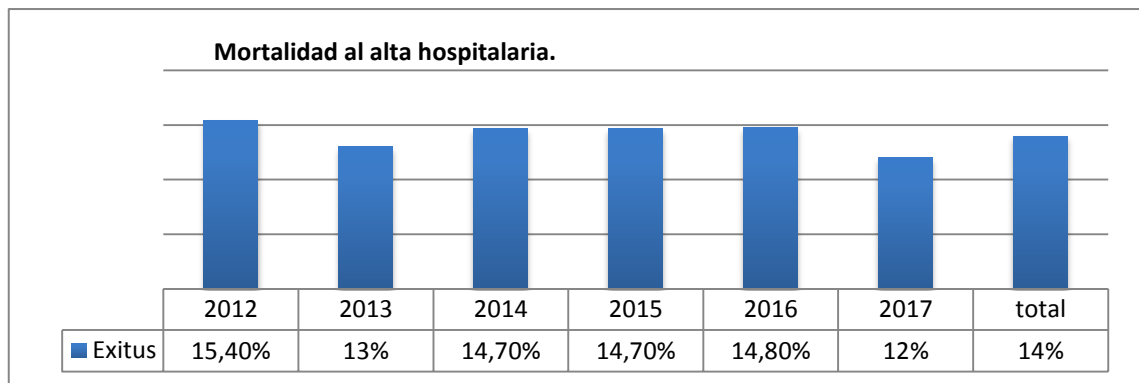


Ilustración 152. Mortalidad por año

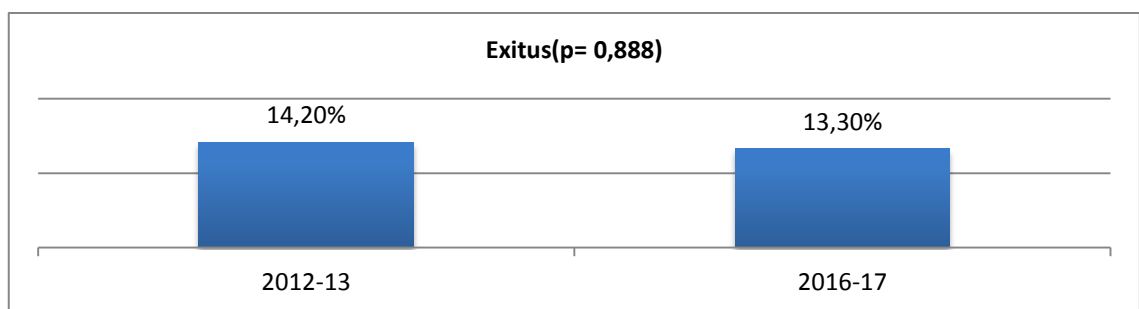


Ilustración 153. Comparativa mortalidad entre los 2 periodos.

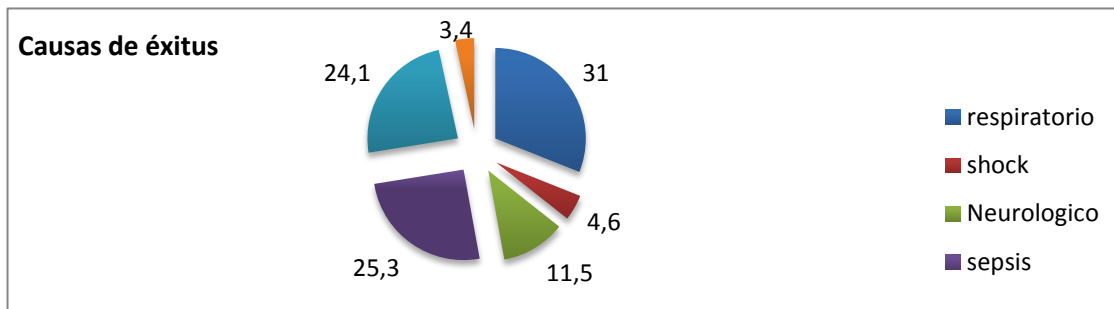


Ilustración 154. Causas de éxitus en el periodo de estudio.

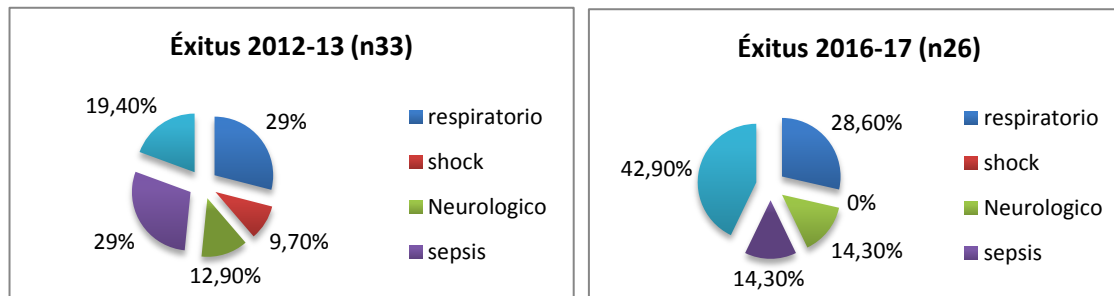


Ilustración 155. Comparativa causas de éxitus entre los 2 periodos (p= 0,192)

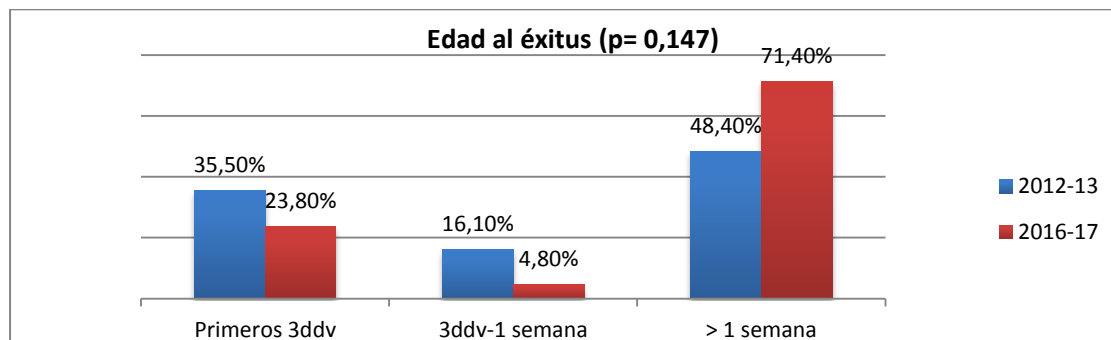


Ilustración 156. Comparativa edad en el momento del éxitus entre los 2 periodos.

En cuanto a la mortalidad tras el alta hospitalaria encontramos como en el periodo en el que contamos con seguimiento a los 2 años de edad (2012-2015) han fallecido 4 pacientes, lo que supone una mortalidad tras el alta del 1,1% (1 paciente nacido en 2014 y 3 en 2015). Un paciente fallece tras complicaciones derivadas de su patología de base (Displasia ósea), otro caso tras realización de trasplante hepático por insuficiencia hepática e intestino corto tras enterocolitis. Los otros 2 casos eran pacientes afectados de DBP uno de ellos tipo 3 con Hipertensión pulmonar asociada lo que supone una mortalidad del 3,4 % de los pacientes con diagnóstico de DBP tipo 3

al alta hospitalaria en este periodo y el otro paciente una DBP tipo 2 en el que la causa de la muerte no está recogida por falta de datos en la historia clínica.

6.10 Evaluación de la severidad de la DBP durante el periodo de estudio.

Controlado por lo factores de riesgo prenatales, existe una disminución en la incidencia de DBP 2-3 en supervivientes en el segundo periodo (OR 0,31 95% IC 0,165-0,582) $p < 0.001$), dicho de otra forma, la incidencia de no DBP o DBP tipo 1 (leve) aumenta en 3,23 veces (95% IC 1,72-6.06) $p < 0.001$ en el segundo periodo. Las diferencias significativas se encuentran en una disminución en la incidencia de DBP tipo 2 (moderada) y un aumento del porcentaje de pacientes sin diagnóstico de DBP (Ilustración 158). Estratificado por edad gestacional el efecto es significativo en el grupo de 26 a 29 semanas de gestación (Ilustración 160) siendo la reducción en la DBP 2-3 ajustada por el resto de factores de al menos un 65% en el segundo periodo (OR 0,124 95% IC 0,044-0,248; $p < 0.001$) en este grupo de edad gestacional. La reducción en la incidencia de DBP 2-3 en el menor de 26 semanas no alcanza significación estadística, tampoco cuando se ajusta por los factores prenatales (OR 0,275, 95% IC 0,057-1,321, $p = 0,107$). En el grupo de 29 a 32 semanas tampoco hay diferencias en el diagnóstico de DBP 2-3 en supervivientes entre los 2 periodos (OR 0,875, 95% IC 0,253-3,028; $P = 0,834$). (Ilustración 160).

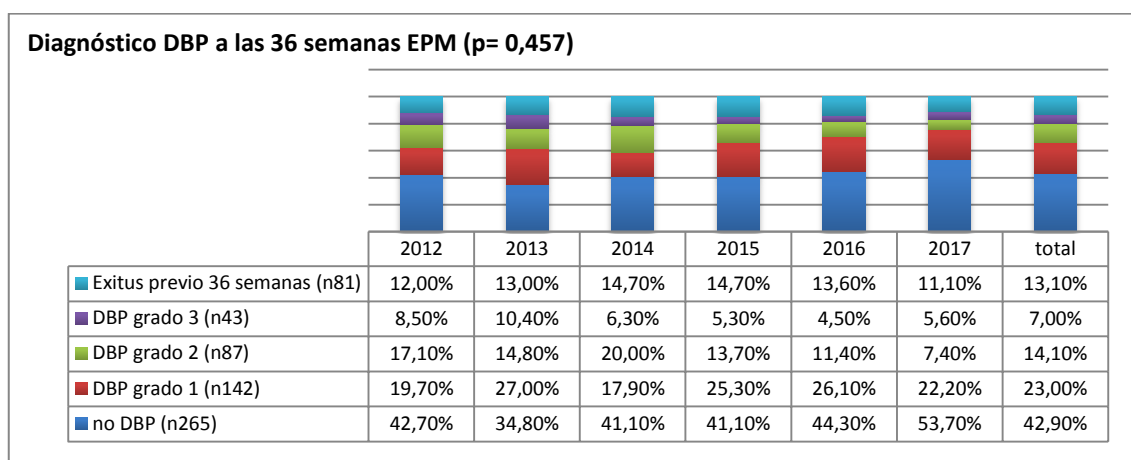


Ilustración 157. Diagnóstico de DBP a las 36 semanas de EPM.

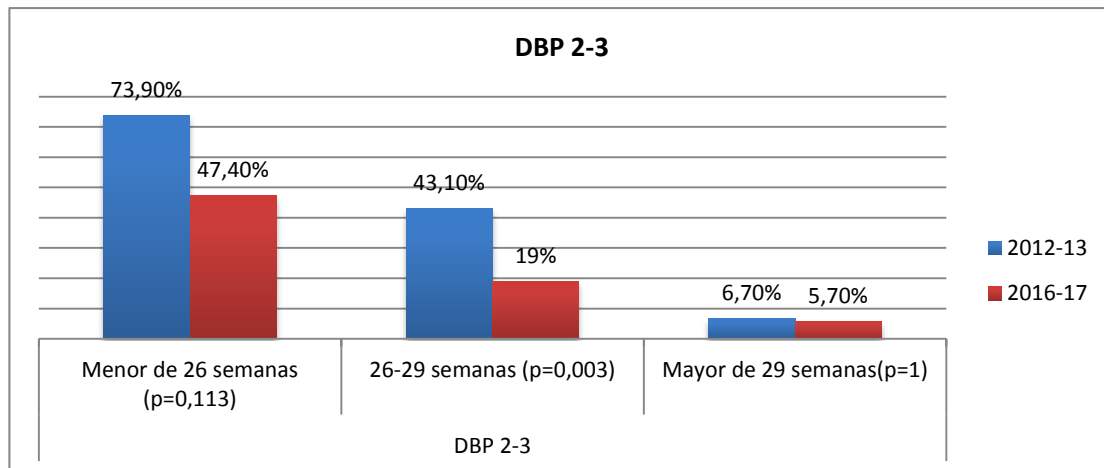


Ilustración 158. Comparativa diagnóstico de DBP 2-3 en supervivientes por grupos de edad gestacional entre los 2 periodos

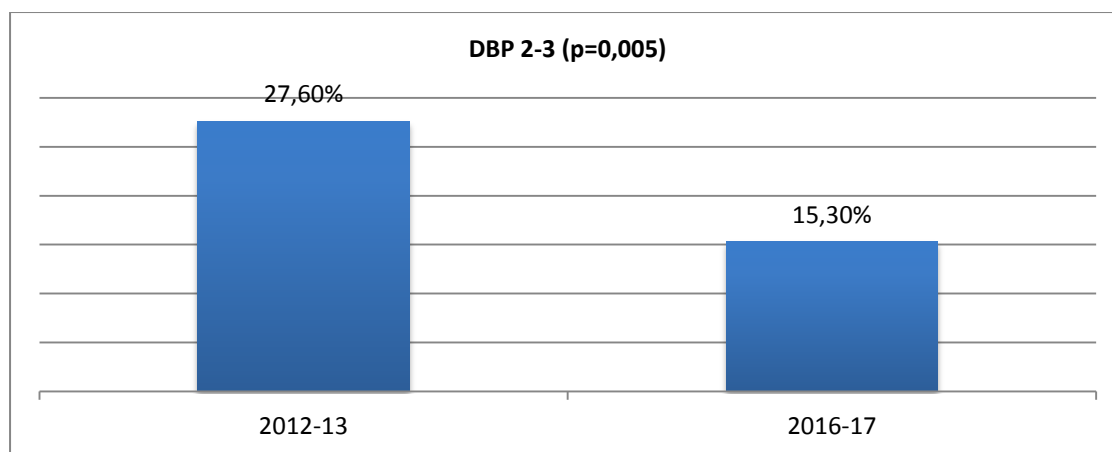


Ilustración 159 . Comparativa diagnóstico de DBP 2-3 en supervivientes entre los 2 periodos.

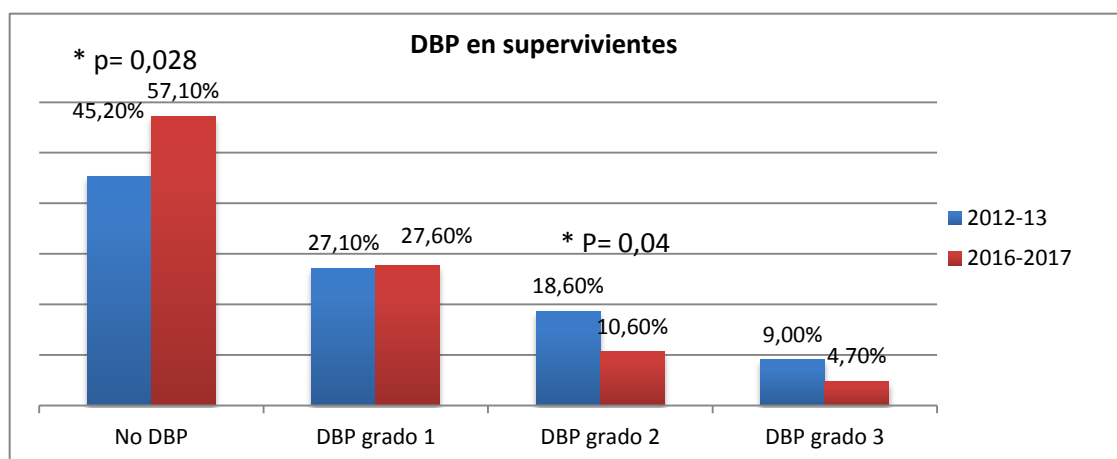


Ilustración 160. Comparativa Diagnóstico de DBP en supervivientes entre los 2 periodos

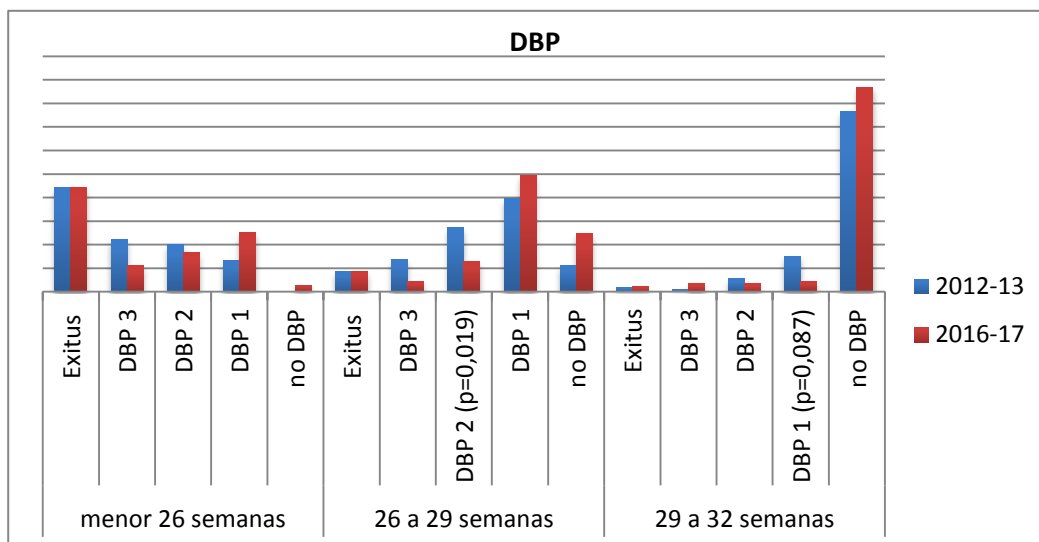


Ilustración 161 Comparativa diagnóstico DBP a las 36 semanas de EPM estratificado por edad gestacional

	2012-13	2016-17
menor 26 semanas	Exitus	44,40%
	DBP 3 (p=0,371)	22,20%
	DBP 2	20,00%
	DBP 1	13,30%
	no DBP	0%
26 a 29 semanas	Exitus	8,60%
	DBP 3	13,60%
	DBP 2 (p=0,019)	27,20%
	DBP 1	39,50%
	no DBP	11,10%
29 a 32 semanas	Exitus	1,90%
	DBP 3	0,90%
	DBP 2	5,70%
	DBP 1 (p=0,087)	15,10%
	no DBP	76,40%

Tabla 55 Comparativa diagnóstico DBP a las 36 semanas de EPM estratificado por edad gestacional

El descenso en la incidencia de formas graves de DBP (DBP -3) en supervivientes (9% vs 4,7%) no es significativo entre los 2 periodos, sin encontrar diferencias tampoco en la Supervivencia libre de DBP 3 en el análisis univariante, ni tampoco cuando se ajusta por los factores de riesgo prenatales. (SL-DBP 3 : OR 1.625, 95% IC

0,91-2,92, $p= 0,104$). Tampoco encontramos diferencias significativas cuando se estratifica por grupos de edad gestacional (tabla 56).

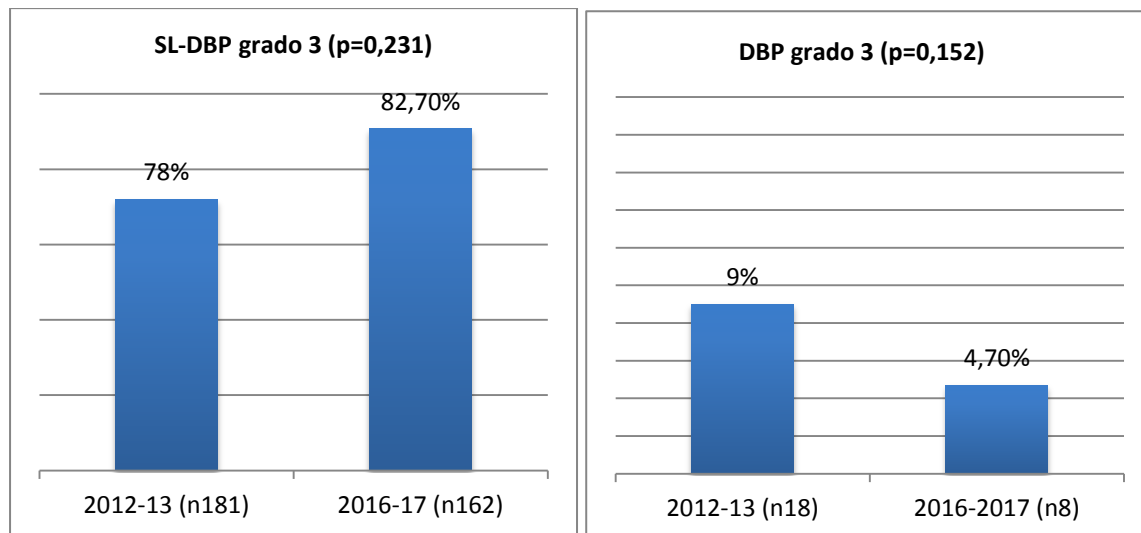


Ilustración 162. Comparativa SL-DBP 3 y DBP 3 en supervivientes entre los 2 periodos.

	SL-DBP 3 2012-13	SL-DBP 3 2016-17	P	DBP 3 en supervivientes (2016-17 vs 2012-13 (ajustado)	SL-DBP 3. 2016-17 vs 2012-13 (ajustado)
Menor de 26 s	33,3%	44,4%	0,361	0,220 (0,032-1,500)	1,918 (0,673-5,467)
26 a 29 s	77,8%	87%	0,201	0,263 (0,060-1,150)	1,720 (0,649-4,555)
29 a 32 s	97,2%	94,5%	0,475	1,382 (0,102-18,721)	0,610 (0,131-2,832)

Tabla 56. Comparativa periodos de SLD grado 3 y DBP grado 3 en supervivientes por grupos de edad gestacional.

6.11 Evaluación de la incidencia de alteración neurológica ecográfica al alta durante el periodo de estudio.

Controlado por los factores de riesgo prenatales no existen diferencias significativas en la Supervivencia libre de afectación neurológica ecográfica al alta entre los 2 periodos de estudio (OR: 0,984; 95% IC 0,535-1,496; p0,671).

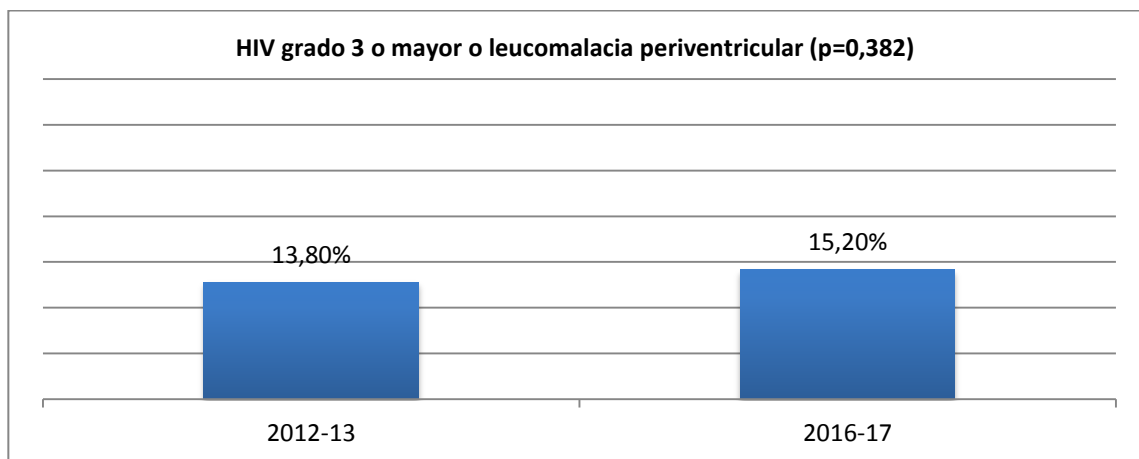


Ilustración 163. Comparativa afectación neurológica ecográfica al alta entre los 2 periodos.

Si seleccionamos los pacientes en los que se han administrado corticoides postnatales como tratamiento para la DBP tampoco encontramos diferencias en la supervivencia libre de ecografía cerebral patológica al alta entre los 2 periodos: 66,7% (n2) en 2012-13 vs 62,4% (n5) en 2016-17 (p=1), aunque el numero de pacientes es muy pequeño (n=11).

Considerando toda la población en la que se administra corticoides como tratamiento para DBP del 2012 al 2017 (n 25), al ajustar el efecto de los corticoides postnatales sobre la incidencia de presentar un test de neurodesarrollo alterado por el diagnóstico de DBP, no se objetiva un aumento significativo en nuestra población (OR 2,868 95% IC 0,815-10,099), aunque debido al escaso numero de pacientes esta relación no ha podido ajustarse por el resto de factores de riesgo.

En cuanto a los pacientes en los que se ha administrado óxido nítrico, encontramos una menor supervivencia libre de ecografía cerebral patológica al alta comparado con los pacientes en los que no se administra: 43,8% vs 78,8% ($p < 0,001$) que no resulta significativa cuando se ajusta por edad gestacional (OR 0,587 95% IC 0,295-1,170). No existen diferencias en la ecografía transfontanelar patológica en supervivientes 19,2% vs 11,1% ($p = 0,205$). Por tanto, el efecto se debe al aumento de mortalidad en los pacientes que precisan tratamiento con oxido nítrico 45,8% vs 11,4%, que si alcanza significación estadística ajustado por edad gestacional (OR 2,064, 95% IC 1,002-4,253; $p = 0,049$). En cuanto a la evolución a los 2 años no existen diferencias significativas en el test de neurodesarrollo alterado en supervivientes tratados con óxido nítrico 38,5% vs 21,4% ($p = 0,172$).

6.12 Evaluación de la correlación entre el diagnóstico de DBP grados 2-3 y la evolución respiratoria a los 2 años de edad.

Controlado por los factores de riesgo (Eg, Corticoides prenatales e histología de la placenta) encontramos que el diagnóstico de DBP 2-3 (moderada-severa), aumenta en 2,2 veces la probabilidad de ingreso de causa respiratoria en los primeros 2 años de edad (OR 2,225 95% IC 1,231-4,023; $p = 0,008$).

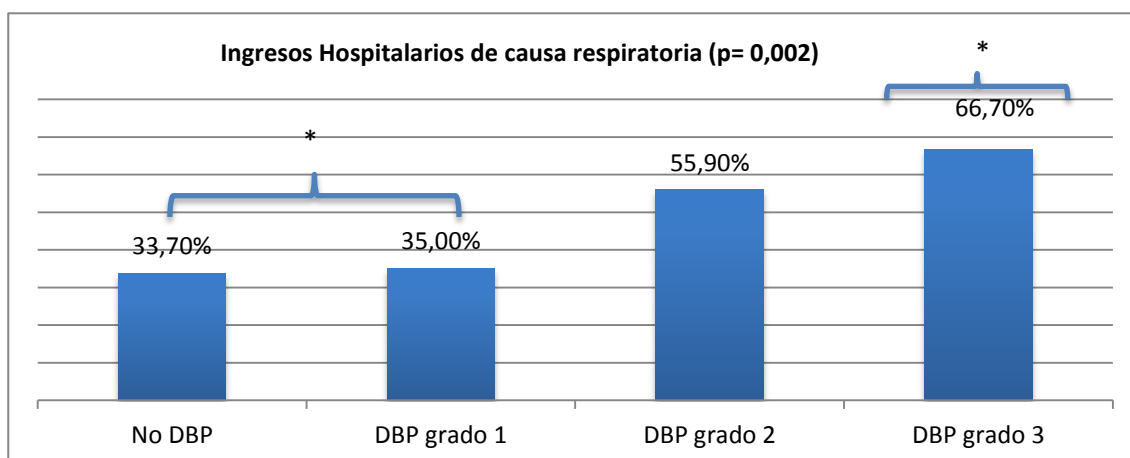


Ilustración 164. Correlación Diagnóstico de DBP y Ingreso por causa respiratoria en los primeros 2 años. $P = 0,002$ entre DBP 3 y DBP 0 y 1, No diferencias significativas entre DBP 0, DBP 1 y DBP 2 ni entre DBP 2 y 3.

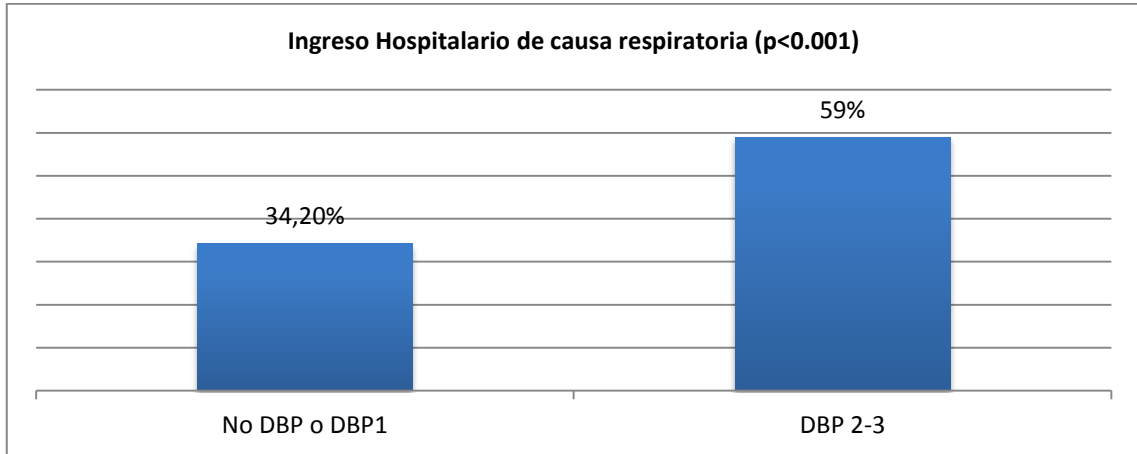


Ilustración 165. Correlación diagnóstico de DBP y Ingreso de pausas respiratoria (diferencias entre 0-1 y 2-3)

Igualmente, el diagnóstico de DBP 2-3 se relaciona con mayor riesgo de precisar algún tipo de tratamiento respiratorio de base a los 2 años de edad corregida comparado con los pacientes sin diagnóstico de DBP o DBP tipo 1 ajustado por los factores de riesgo (OR 2,44; 95% IC 1,26-4,71; p= 0,008). En el análisis bivalente las diferencias significativas se encuentran entre los pacientes sin DBP o DBP tipo 1 frente a la DBP tipo 3.

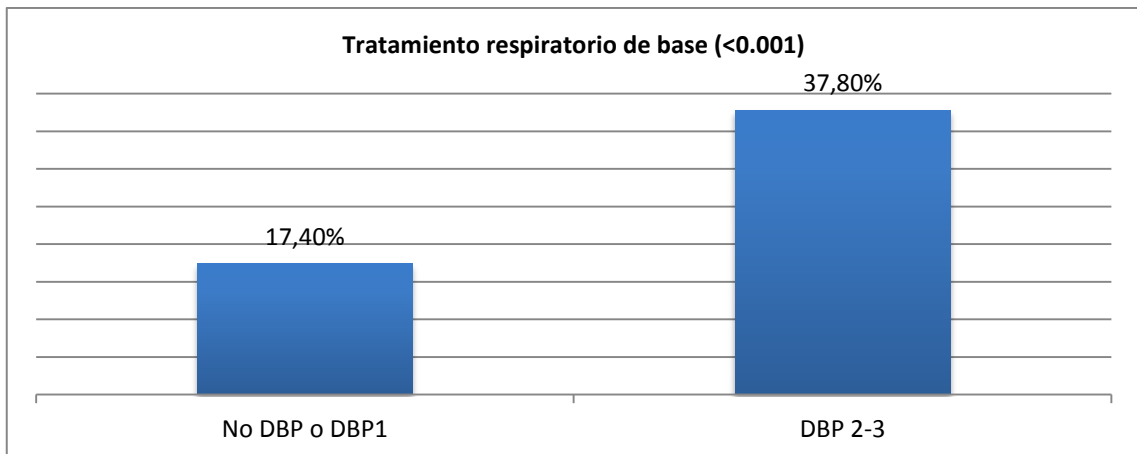


Ilustración 166. Comparativa del porcentaje de pacientes que precisa tratamiento de base a los 2 años entre los pacientes con DBP 0-1 versus DBP 2-3.

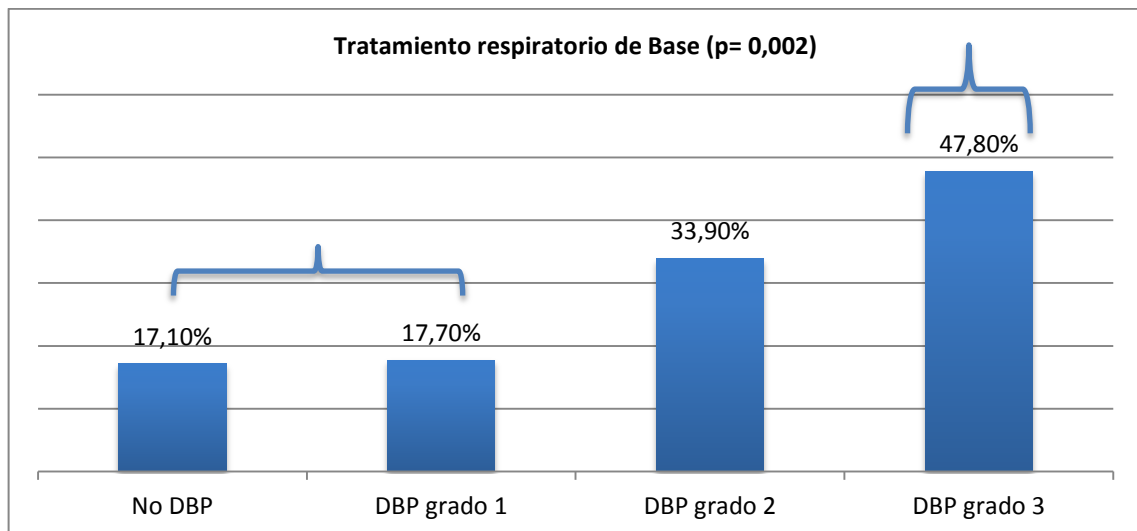


Ilustración 167: Comparativa necesidad de tratamiento de base a los 2 años según el diagnóstico de DBP (diferencias significativas entre DBP 0 y 1 con DBP 3)

6.13 Evaluación de la correlación entre la ecografía cerebral patológica al alta y la alteración en el desarrollo neurológico a los 2 años de edad.

Encontramos una correlación entre la existencia de una ecografía cerebral patológica al alta (Hemorragia intraventricular grado (HIV) III o mayor o leucomalacia periventricular) y la alteración en la escala de valoración del desarrollo a los 2 años (puntuación en la escala de Brunet Lezine < de 85) (OR 4,912; 95% IC 1,91 a 12,604; p 0,001) Ajustado por la EG y el sexo que actúan como factores de confusión.

En nuestra población el sexo mujer tiene 2,3 veces (93% IC 1,182-4,737; p= 0,015) mas probabilidad de presentar una puntuación en el test de Brunet-Lézine mayor de 85 (BL >85). Igualmente, por cada aumento en semanas de la EG la probabilidad de tener una puntuación > 85 aumenta al menos un 24% (OR 1,483; 95% IC 1,243-1,771; p< 0,001).

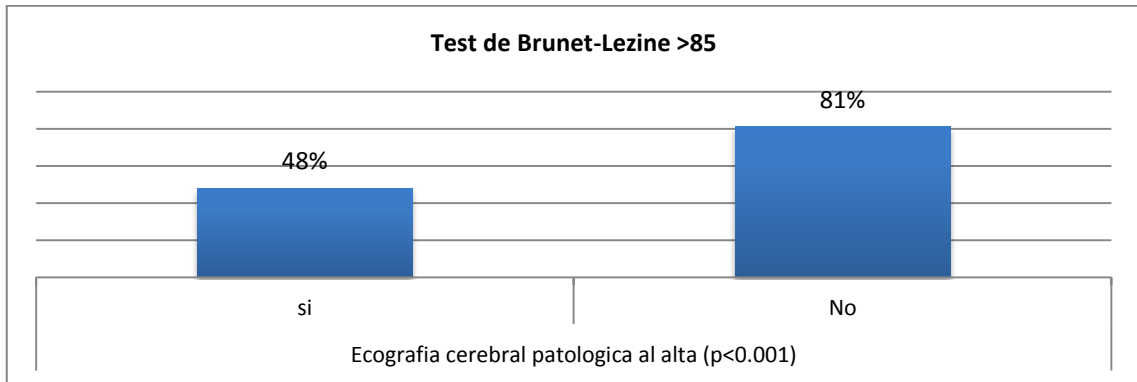


Ilustración 168. Relación entre ecografía cerebral patológica y test de neurodesarrollo alterado.

6.14 Efecto del diagnóstico de DBP sobre la ecografía cerebral patológica y la alteración en el desarrollo neurológico a los 2 años de edad.

El diagnóstico de DBP 2-3 se asocia con un riesgo aumentado de ecografía cerebral patológica al alta en supervivientes (Ilustración 169), que no alcanza significación estadística cuando se ajusta por los factores de riesgo perinatales (OR 1,885; 95% IC 0,978-3,633 p= 0,058).

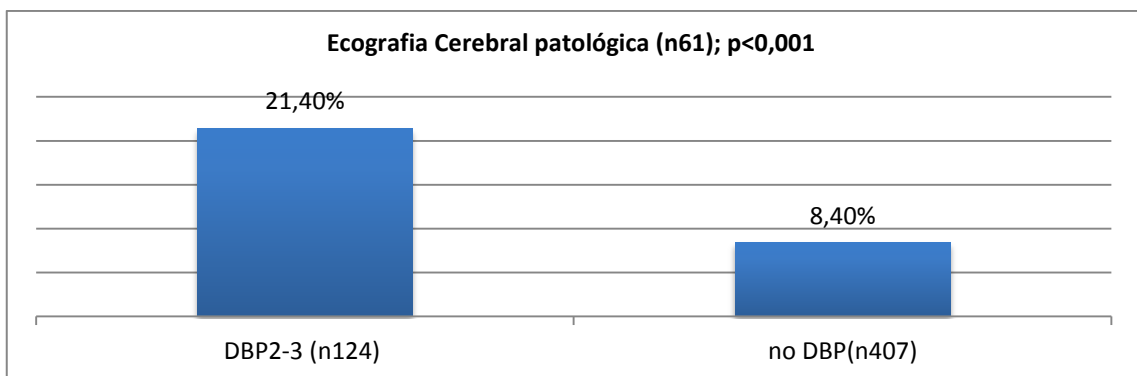


Ilustración 169: Ecografía cerebral patológica por diagnóstico de DBP.

Sin embargo al analizar el efecto del diagnóstico de DBP 2-3 sobre la probabilidad de tener un test de neurodesarrollo alterado a los 2 años encontramos que, ajustado por los factores de riesgo, incluyendo la ecografía cerebral patológica, el diagnóstico de

DBP 2-3 se asocia con 2,45 veces más riesgo de puntuación de BL menor de 85 (95% IC 1,185-5,061; p= 0,015).

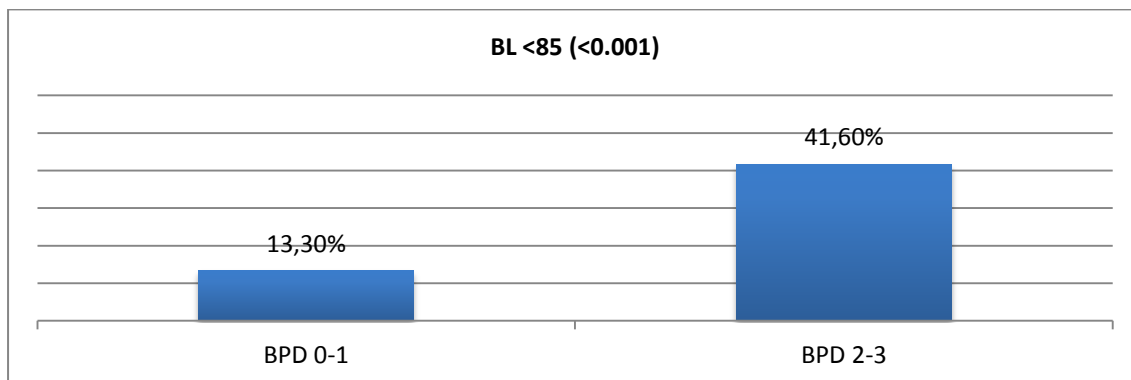


Ilustración 170. Incidencia test de neurodesarrollo alterado por diagnóstico de DBP.

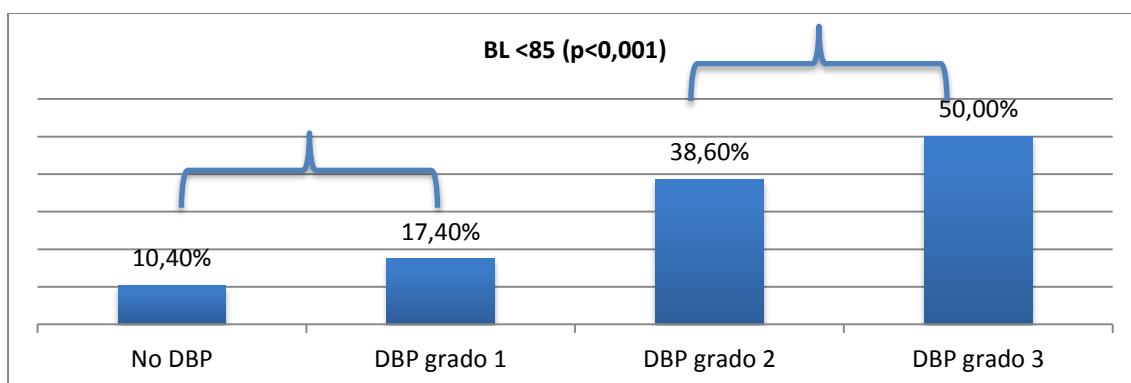


Ilustración 171. Test de neurodesarrollo alterado a los dos años por diagnóstico de DBP. Diferencias significativas entre DBP 0 y 1 y DBP 2-3

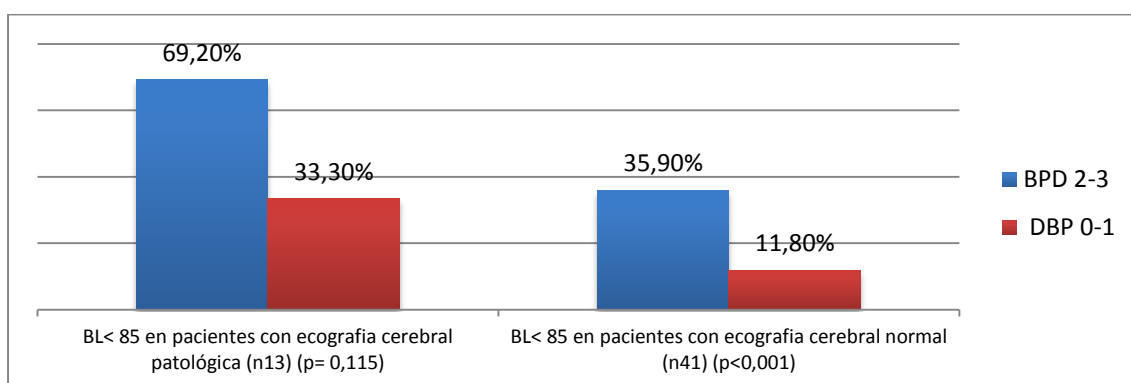


Ilustración 172 Test de neurodesarrollo alterado a los 2 años por Ecografía cerebral patológica y Diagnóstico de DBP 2-3.

DISCUSIÓN

7 DISCUSIÓN.

La incidencia de pacientes ingresados con menos de 32 semanas en nuestro centro se mantiene entre 1,6-2,2% de los recién nacidos vivos, siendo un porcentaje similar al descrito en la literatura (142), predominando, igual que en otras series, el sexo varón 58,2% (143) (144).

Debido a la etiología multifactorial de la Displasia Broncopulmonar en el paciente prematuro, resulta imprescindible evaluar tanto la incidencia de los factores de riesgo asociados al desarrollo de esta patología y las posibles variaciones de ésta entre los dos periodos de estudio (2012-13 vs 2016-17), como la repercusión de estos factores sobre la mortalidad y la morbilidad respiratoria y neurológica en nuestra población.

7.1.1 Factores de riesgo prenatales

Edad gestacional:

La edad gestacional media de nuestra población (28,4; DS 2,37) es similar a la de otros centros que publican los datos de sus pacientes menores de 32 semanas (145). No se objetivan diferencias en la edad gestacional media durante el periodo de estudio.

Vemos como, al igual que en otras series, la edad gestacional ejerce un papel fundamental tanto en la morbilidad respiratoria inicial, disminuyendo la necesidad de ventilación mecánica y la necesidad de surfactante a mayor edad gestacional, como en la mortalidad, aumentando al menos un 71% la supervivencia por cada aumento de edad gestacional en semanas (OR 1.976; 95% IC 1,709-2,286) (Ilustración 54).

El efecto de la edad gestacional sobre la necesidad de ventilación mecánica es más marcado en los casos de coriamnionitis, posiblemente debido a la reducción en la necesidad de VM que se objetiva en los casos de coriamnionitis en el grupo de 26 a 29

semanas de gestación que realza el efecto del aumento en la edad gestacional (Ilustración 95).

En cuanto al efecto de la edad gestacional sobre la incidencia de DBP y la SL-DBP 2-3 vemos como su efecto se modifica en función del tratamiento con corticoides prenatales, con menor efecto en los casos en los que se ha administrado un ciclo completo. Se objetiva cómo los corticoides atenúan el efecto de la edad gestacional sobre la incidencia de DBP en supervivientes y sobre la SL-DBP la cual aumenta en 2,4 veces (1,99-3,07) por cada aumento en semanas de edad gestacional en ausencia de tratamiento con corticoides y en 1,78 (1,57-2,03) en caso de tratamiento con corticoides prenatales. Se evidencia también un aumento de las formas moderadas de DBP asociado al tratamiento con corticoides prenatales en los pacientes de 27 y 28 semanas (*Ilustración 61*). Sin embargo, si consideramos la Supervivencia libre de DBP severa, tipo 3 (SL-DBP 3), los corticoides no modifican el efecto de la edad gestacional, aumentando al menos un 73% la SL-DBP 3 por cada aumento de edad gestacional en semanas (OR 1,976; 95% IC 1,745-2,239) (*Ilustración 63*).

La prevención del parto prematuro juega un papel muy importante en reducir la morbimortalidad neonatal. La administración de fármacos tocolíticos a las mujeres con amenaza de parto prematuro con el objetivo de retrasar el parto el mayor tiempo posible, o al menos el tiempo necesario para la administración de corticoides es una estrategia habitual en todos los centros. En nuestra población confirmamos como la morbimortalidad disminuye por cada aumento en edad gestacional, de forma mas pronunciada en el menor de 26 semanas. (*Ilustración 60; Ilustración 62; Ilustración 65; Ilustración 66*)

Corticoides prenatales:

La tasa de tratamiento con corticoides prenatales (ciclo completo) en nuestra población es del 62,9% y de al menos 1 dosis administrada del 89,1% siendo muy

similar a la descrita en nuestro medio (grupo SEN 1500[§] (71,1%) (146), así como la de otras series internacionales (147). Al igual que otros autores encontramos una mayor tasa de tratamiento completo con corticoides prenatales en los pacientes de mayor edad gestacional (148), evidenciando también una mayor efecto sobre la mortalidad en menores de 29 semanas (149) (150). Lo interesante en nuestra población es la interacción encontrada con el sexo tanto en la morbilidad respiratoria inicial como en la mortalidad, con un mayor efecto en varones. Los corticoides prenatales se asocian a un aumento en 3,4 veces (1,68-7,19) en la supervivencia en varones sin efecto significativo en mujeres (tabla 13).

El diferente efecto de los corticoides prenatales función del sexo ha sido descrito en estudios animales, sobre todo en relación a alteraciones en el desarrollo neurológico a largo plazo, presentando una mayor reactividad al estrés y problemas de comportamiento el sexo femenino (151). Un estudio reciente en ratones muestra una respuesta diferente a nivel de activación genética placentaria tras la administración de corticoides prenatales en función del sexo, lo que sugieren una adaptación diferente a las situaciones adversas o patología prenatal (152).

Los estudios en población neonatal encuentran efectos discordantes, algunos autores refieren un mayor beneficio del tratamiento con corticoides en mujeres (153) y otros autores un mayor efecto protector en varones (154). Un meta-análisis publicado en 2011, analiza el efecto de los corticoides antenatales sobre la incidencia de Síndrome de distrés respiratorio del paciente prematuro (SDR) en función del sexo encontrando diferente efecto en función del tipo de corticoide administrado (155). La dexametasona reduce de forma significativa la incidencia de SDR en mujeres, pero no en varones y la betametasona reduce el SDR en varones pero no en mujeres. El presente estudio corroboraría este efecto dado que el corticoide utilizado en nuestro centro es la betametasona.

[§] Red colaborativa de Unidades Neonatales Españolas que recogen los datos de los pacientes nacidos con menos de 1500 grs.

En cualquier caso, no existe evidencia suficiente para explicar estas diferencias entre los distintos tipos de corticoides en función del sexo, ni tampoco es un hallazgo que haya sido reportado en otros estudios clínicos, si bien, la mayoría de estudios no diferencian el efecto del tratamiento con corticoides prenatales en varones y mujeres, lo que imposibilita este análisis en los meta-análisis más recientes (100).

Se ha descrito un efecto discordante de la acción de otros fármacos administrados postnatalmente en pacientes prematuros en función del sexo, como es el caso de la administración de indometacina o la hidrocortisona (156). La indometacina profiláctica muestra un efecto positivo en la prevención de la Hemorragia Intraventricular (HIV) en varones (157), no así en mujeres que muestran en otro trabajo un aumento en la mortalidad (158). La hidrocortisona sin embargo, administrada de forma profiláctica como estrategia para la prevención de DBP, muestra un aumento en la supervivencia libre de DBP en mujeres con falta de efecto en varones (108).

Esta respuesta diferente en función del sexo también se ha objetivado en intervenciones como el clamplaje tardío del cordón umbilical con mayor tendencia a efectos beneficiosos en varones (159).

Se requieren más estudios para confirmar este efecto así como la posible explicación de estas diferencias.

Parece claro, que al igual que en otros campos de la medicina, las terapias en neonatología deben instaurarse de forma individualizada y esperamos en un futuro contar con la información necesaria para ello, basando los tratamientos en las características tanto clínicas como analíticas de cada paciente. Para ello, el avance en el diagnóstico genético y el desarrollo de biomarcadores constituye un requisito fundamental.

Otro aspecto interesante es el efecto del tratamiento con corticoides prenatales dependiendo de la edad gestacional. En nuestra población, los pacientes con menos de 26 semanas presentan un claro beneficio del tratamiento con corticoides prenatales al reducir la morbilidad respiratoria inicial, disminuir la incidencia de DBP y la mortalidad, esencialmente en varones (Ilustración 70 y 72).

En el paciente varón mayor de 26 semanas, los corticoides prenatales continúan aumentando la supervivencia, a expensas del grupo de 26 a 29 semanas, pero se asocian a una mayor incidencia de DBP tipo 2 (moderada) en supervivientes, de forma que condicionan un descenso en la supervivencia libre de DBP que resulta significativa en el grupo de 26 a 29 semanas (Tabla 21). En los pacientes entre 29 y 32 semanas el aumento de supervivencia no resulta significativo ni tampoco en ascenso en la DBP moderada-severa condicionado por la menor incidencia de esta patología en este grupo de edad gestacional. Esto hace que se necesite un mayor número de pacientes para encontrar diferencias estadísticamente significativas (Tabla 20).

El objetivo del tratamiento con corticoides prenatales es simular en ascenso fisiológico de cortisol que se produce en las semanas previas al parto con el objetivo de inducir la maduración de los diferentes órganos y preparar al feto a la vida extrauterina. A nivel pulmonar la administración de corticoides provoca un adelgazamiento del mesénquima con aumento del espacio aéreo y como resultado aumentan el volumen de gas alveolar. Se produce por tanto una disminución en el número de septos alveolares con lo que el número de sáculos o alveolos disminuye, con un aumento del tamaño de los mismos (160). También ocasionan una disminución de la permeabilidad del epitelio del espacio aéreo, con una alteración en la composición del surfactante que lo hace menos susceptible a su inactivación (161). A nivel fisiológico se produce un aumento en la complianza, con mejoría del intercambio gaseoso, que se traduce clínicamente en una disminución del síndrome de distres respiratorio y una mayor respuesta al tratamiento con surfactante.

El efecto del tratamiento con corticoides prenatales no es sólo una aceleración en el desarrollo pulmonar normal, a través de estudios animales, se ha visto que se produce una disminución en la división sacular o alveolar y también en la ramificación vascular, siendo este efecto muy similar al fenotipo descrito en la interrupción del desarrollo pulmonar asociado a la DBP (162). La alveolización y el desarrollo microvascular parece recuperarse si el feto permanece intraútero (163), sin embargo, el efecto de la interrupción en el desarrollo pulmonar producido por los corticoides prenatales tras el parto prematuro no está del todo claro.

Los pacientes prematuros expuestos a corticoides prenatales que no desarrollan DBP parecen tener una buena evolución respiratoria, pero pese a eso, hoy en día sabemos que su función pulmonar no es igual a la del recién nacido a término (164).

A nivel placentario, los corticoides prenatales disminuyen la angiogénesis tanto en fetos humanos (165), como en ratas (166). El efecto de la administración de corticoides prenatales sobre el desarrollo vascular placentario podría ser diferente en función del momento de la gestación en el que se administren. A partir de las 25 semanas, la angiogénesis placentaria se produce no tanto por la arbolización del lecho vascular sino por la formación de capilares. Dado que los corticoides prenatales se administran en la amenaza de parto pretérmino entre las 24 y 34 semanas de gestación, la afectación fundamental que cabría esperar es una reducción en la extensión y volumen de los capilares fetales con una disminución en las formaciones vellositarias terminales y con ello provocar una desregulación del transporte placentario. Pese a que sí hay estudios que analizan los aspectos de la angiogénesis placentaria en embarazos patológicos (167), no contamos aún con datos detallados sobre el posible efecto de los corticoides prenatales en las distintas fases del desarrollo vascular placentario.

Los corticoides afectan a la angiogénesis placentaria mediante la alteración de los niveles de expresión de los factores pro-angiogénicos VEGF, VEGFR1 y VEGFR2 de las células endoteliales y la alteración en su migración y formación de capilares. Los

efectos indirectos se producen por los cambios en la producción de citoquinas que regulan la angiogénesis. Parece por tanto, que el exceso de corticoides prenatales alteran el desarrollo fetal mediante los cambios en el desarrollo y función placentaria. Hoy en día sabemos que las alteraciones en el desarrollo fetal secundarias a la administración de corticoides pueden contribuir a la programación a largo plazo contribuyendo al desarrollo de patologías en la edad adulta (168) (169).

A través de estudios animales se ha visto que los corticoides prenatales producen una importante alteración en la trayectoria del desarrollo programado genéticamente con importantes efectos a largo plazo a nivel cardiovascular, alteraciones endocrinas y en el neurodesarrollo con una afectación en este último caso predominantemente en mujeres (151) (169, 170). Existe menos evidencia de estos efectos en humanos, debido a la imposibilidad de realizar estudios aleatorizados, pero si se ha visto en estudios de cohortes una mayor respuesta al stress con niveles más altos de cortisol en los pacientes expuestos a corticoides prenatales (171) y menor peso al nacimiento (172) asociado al tratamiento con corticoides, aun cuando el parto se produce a la edad de término. Un reciente estudio muestra incluso una alteración en la metilación del DNA asociado a la administración prenatal de dexametasona en pacientes con riesgo de Hiperplasia Suprarrenal congénita (173).

En pacientes en los que el parto se produce de forma prematura el efecto de los corticoides prenatales es mas difícil de interpretar ya que al ser estudios de cohortes, con un alta cobertura del tratamiento con corticoides hace que se comparen grupos muy diferentes, correspondiendo los casos sin corticoides a partos precipitados en los que no ha dado tiempo a su administración. Se ha descrito una aumento en la velocidad de la onda de pulso a nivel aórtico en la edad adulta, con menor distensibilidad en pacientes prematuros tratados con corticoides respecto a un grupo de igual edad gestacional (174) y también mayor psicopatología en el grupo tratado con corticoides (175). Tal como refiere Alan Jobe, los corticoides prenatales promueven “la resiliencia” desde la perspectiva de disminuir la mortalidad y la

incidencia de complicaciones asociadas a la prematuridad. Sin embargo, la resiliencia con respecto a futuras exposiciones ambientales se ve reducida al interferir con el desarrollo y producir/forzar la maduración precoz de los órganos. El importante beneficio de los corticoides a corto plazo se ve contra restado por sus posibles efectos adversos a largo plazo (aun no claramente conocidos), siendo este riesgo mayor en las poblaciones en los que el tratamiento con corticoides ofrece pocos beneficios, como en el caso de la prematuridad tardía o las cesáreas electivas en niños a término (176) (177).

En nuestra población objetivamos también un efecto positivo en la evolución respiratoria inicial con el tratamiento con corticoides prenatales en varones, especialmente en el menor de 29 semanas con un descenso en la mortalidad. Sin embargo, objetivamos un aumento en las formas moderadas de DBP por encima de las 26 semanas, también en varones, que condiciona un descenso en la Supervivencia libre de DBP que alcanza significación estadística en el grupo de pacientes de 26-29 semanas.

Los avances en los cuidados perinatales con la administración precoz de surfactante y el manejo menos invasivo previniendo el daño pulmonar junto con las mejoras en los respiradores que nos permiten una optimización en la asistencia respiratoria condicionan una menor morbi-mortalidad en el paciente prematuro, con lo que es posible que se hagan más evidentes los efectos negativos de los corticoides prenatales sobre el desarrollo pulmonar.

Pese a esto, sí vemos que en el grupo de pacientes varones, de 26 a 29 semanas el tratamiento con corticoides se asocia con una menor mortalidad y una mayor supervivencia libre de afectación neurológica ecográfica al alta con también una mayor supervivencia con escala de neurodesarrollo normal a los 2 años (Tabla 25, ilustración 78) y dado que el aumento en la incidencia de DBP se produce a expensas de las formas moderadas, consideramos que este grupo de pacientes sí se beneficia del tratamiento con corticoides prenatales en nuestra población.

Sin embargo, en los pacientes varones de 29 a 32 semanas, no se objetiva ningún efecto del tratamiento con corticoides sobre la mortalidad, manteniéndose la asociación con un aumento de las formas moderadas de DBP en supervivientes. Es posible, que este grupo de pacientes varones con mayor madurez, ya no se beneficie del tratamiento con corticoides.

En mujeres, como hemos visto el efecto de los corticoides sobre la SL-DBP 2-3 solo es significativo en el grupo de 26 a 29 semanas asociándose a un descenso de la misma debido a un aumento en la mortalidad en el grupo tratado con corticoides (Tabla 23). Este hallazgo no ha podido analizarse de forma adecuada ya que el escaso número de pacientes no permite un adecuado ajuste por el resto de variables (n 86 y de ellas sólo 29 sin corticoides). Si parece que, de forma global, el papel de los corticoides prenatales en los fetos de sexo femenino no aporta ninguna ventaja en nuestra población. Por otro lado, necesitamos aumentar el tamaño de la muestra para analizar correctamente el aumento de mortalidad en el grupo de 26 a 29 semanas.

Hay que tener en cuenta también que se trata de un estudio observacional, existiendo la indicación de administrar corticoides prenatales en todos los pacientes. Es por eso que las características de los pacientes que han recibido un ciclo de maduración completo con corticoides de los que no se ha podido administrar son diferentes. Generalmente estos últimos son partos precipitados que progresan a pesar de tratamiento tocolítico o por complicaciones maternas o fetales graves que no dan tiempo a administrar el ciclo de maduración completo. Es por esto que hemos ajustado todas las estimaciones en función del resto de factores perinatales, incluyendo la histología placentaria ya que se trata de una variable objetiva del estado fetal intraútero.

Al analizar la causa del parto en función del tratamiento con corticoides, observamos que en los pacientes sin corticoides la causa suele ser infecciosa (Bolsa rota/sospecha de corioamnionitis), y en los pacientes con corticoides tiene con mayor frecuencia una causa vascular (pre eclampsia) (Ilustración 94)

Por otro lado, los pacientes tratados con corticoides tienen con mayor frecuencia un análisis histológico placentario alterado (41% vs 69,4%; p 0,011) (Ilustración 83 y Tabla 34) a expensas de una mayor incidencia de corioamnionitis (15,4% vs 30,1%; p 0,022) en el grupo de 26 a 29 semanas, siendo la patología vascular similar en ambos grupos (30,4% vs 32,2%; 0,249), cosa que solo ocurre en este grupo de edad gestacional. En los otros grupos de edad gestacional no hay diferencias significativas en la histología placentaria entre los pacientes con o sin corticoides. Cuando hemos evaluado en papel de los corticoides prenatales en la SL-DBP se ha ajustado por el resto de factores prenatales, incluyendo por tanto la histología placentaria, se ha llevado a cabo un análisis tanto de la posible interacción como de la confusión, sin que encontrásemos ninguna relación entre ambas variables. Por tanto consideramos que, pese a las limitaciones propias de ser un estudio observacional, los hallazgos encontrados sobre el efecto de los corticoides prenatales en nuestra población son representativos e incitan a la realización de estudios que confirmen su validez en otras poblaciones.

Histología de placenta

Incidenia tanto de la coriamnionitis histológica como de la patología vascular en nuestra población (24% coriamnionitis; 29% patología vascular) (Tabla 33), es comparable a las de otros centros (178) (179) aunque no hay muchas publicaciones sobre ello.

El papel de la placenta en la etiología del parto prematuro y la posible repercusión a largo plazo es un tema de creciente interés en la actualidad y del que esperamos ampliar el conocimiento en los próximos años.

En nuestra población, al igual que en otras series, predominan los hallazgos de coriamnionitis en los partos más inmaduros (48,7%) y la patología vascular por encima de las 26 semanas (31,5%) (Ilustración 88 y 87) .

Encontramos también mayor morbilidad asociada a alteraciones en la histología placentaria, especialmente evidente en el caso de la placenta con patología vascular, dato que ya ha sido reportado en varios estudios (180). El papel de la coriamnionitis sobre la morbimortalidad en nuestra población es más difícil de evaluar, ya que al asociarse a una mayor inmadurez y dado que los resultados han sido ajustados siempre por la edad gestacional, es posible que estemos infravalorando su efecto. Además, hay que tener en cuenta que la coriamnionitis es más un factor causal o un factor intermediario en el desencadenamiento del parto prematuro, que un factor de confusión. Recientemente Piestrasanta et al, cuestionan también la idoneidad de la corrección por la edad gestacional, encontrando en su muestra cómo el efecto de la coriamnionitis se modifica en función de si se ajusta o no por la edad gestacional (181). Al igual que en nuestra población, objetivan como la inflamación placentaria se asocia a una disminución en la exposición a VM y en la necesidad de surfactante, que en nuestro caso se limita al grupo de pacientes nacidos con 26 a 29 semanas de gestación, efecto ya descrito hace muchos años por Watterberg et al (182).

Sin embargo, en un gran estudio retrospectivo que incluía más de 57.000 recién nacidos prematuros evidencian también como cuando la edad gestacional se considera como un factor intermediario entre la coriamnionitis y los diferentes resultados y por tanto no se incluye en el modelo, la coriamnionitis aumenta tanto la incidencia de síndrome de distrés respiratorio como el efecto combinado de muerte o DBP. Cuando incluían la edad gestacional, la coriamnionitis aumentaba únicamente el riesgo de muerte o DBP (183).

En estudios animales se objetiva que la coriamnionitis induce la maduración pulmonar (184-186), asociándose también a una interrupción en la septación alveolar, la cual parece ser transitoria, recuperándose posteriormente el desarrollo pulmonar salvo en los casos en los que se produce un insulto posterior (187). La respuesta parece depender también del momento en que se produce la infección con respecto al

parto y al posible insulto posterior, produciéndose bien una inhibición o una exacerbación de la respuesta inmune (188).

En estudios clínicos encontramos discrepancias en el efecto de la corioamnionitis en el desarrollo de DBP. Se ha descrito una relación positiva en los casos en los que se la corioamnionitis se asocia a infección postnatal o VM mayor de 7 días (189).

La corioamnionitis no parece ejercer un efecto significativo en la incidencia de DBP en nuestra población, lo cual concuerda con los hallazgos de otros autores (190) aunque es posible que, como hemos comentado antes, estemos infravalorando su papel.

Otro aspecto a tener en cuenta es nuevamente el hecho de que este tipo de estudios clínicos en pacientes prematuros que evalúan el papel de la histología placentaria, son generalmente observacionales, lo que implica que muchas veces estemos comparando los hallazgos correspondientes al diagnóstico de corioamnionitis con hallazgos de patología vascular dado que son las dos grandes causas del desencadenamiento de un parto prematuro.

Al analizar en nuestra población los casos catalogados como una histología placentaria normal, vemos que se asocian con mayor frecuencia a una causa de parto infecciosa con aislamientos microbiológicos positivos en la mitad de los casos (50,7%) siendo este hallazgo más marcado en el menor de 26 semanas (70,8% de aislamientos microbiológicos positivos). También objetivamos un mayor porcentaje de partos precipitados 60%, la mayoría por tanto sin corticoides (54,2%) por lo que es muy difícil establecer el papel de las alteraciones placentarias en la morbilidad posterior (Ilustración 89, 90 y 91

Lo interesante es nuevamente el efecto más evidente en varones, en los que la mortalidad aumenta en los casos tanto de corioamnionitis como de patología vascular. Vemos también cómo la patología vascular aumenta la incidencia de DBP 2-3 en supervivientes nuevamente en varones, con una disminución en la SL-DBP 2-3.

Cada vez existe mayor evidencia de la importante influencia de las alteraciones en la función placentaria en el desarrollo pulmonar, tanto a nivel fetal como postnatal. Se han objetivado niveles bajos de factores de crecimiento placentario, factor estimulante de crecimiento de colonias de granulocitos y factores de crecimiento vascular endotelial (VEGF-A) en sangre de cordón de placentas con patología vascular (191). Este mismo patrón se encuentra en pacientes que desarrollan DBP con hipertensión pulmonar asociada.

En nuestra población son especialmente susceptibles los varones, apoyando la hipótesis de una adaptación diferente a los acontecimientos adversos en función del sexo.

No encontramos por tanto ante un problema bastante complejo en los que la trayectoria de desarrollo pulmonar normal interacciona con los mecanismos de daño y reparación en el periodo fetal superponiéndose con las alteraciones que condicionan el desencadenamiento del parto prematuro.

Sexo

En nuestra población, el sexo varón aumenta el riesgo de precisar VM en los primeros 3ddv y durante la hospitalización siendo significativo únicamente en los pacientes que no han recibido tratamiento con corticoides (Tabla 27). El efecto de los corticoides sobre la maduración pulmonar parece mayor en varones, reduciendo la diferencia entre varones y mujeres. Los corticoides prenatales disminuyen la desventaja intrínseca del sexo varón tanto en la morbilidad inicial como en la mortalidad en nuestra población.

Se ha objetivado una reducción en el estrés oxidativo, con mejor evolución clínica en mujeres que en hombres, independientemente de la administración de corticoides prenatales (192).

Además de la respuesta al estrés, la maduración pulmonar también es diferente en mujeres y varones, con una producción de surfactante más precoz en mujeres (193). Los estrógenos han demostrado tener un efecto positivo en la producción de surfactante y en la formación alveolar (194), sin embargo los andrógenos producen una inhibición en la producción de surfactante y efecto negativo en las células alveolares (195) (196) (197).

Durante la fase canalicular e inicio de la fase sacular, el pulmón de las mujeres es más maduro que el de los varones, disminuyendo estas diferencias hasta desaparecer alrededor de la semanas 32 (198).

Muchos estudios ratifican esta diferencia con peor evolución respiratoria en varones, siendo especialmente evidente en estudios realizados a principios de los 90, donde la exposición a corticoides prenatales era mucho menor que actualmente (199) (200).

Lo que parece claro a través de los estudios animales y las observaciones en humanos, es que la adaptación y la respuesta a los acontecimiento prenatales adversos es diferente en función del sexo, mostrando las mujeres mayor capacidad de adaptación a las mismas con la instauración de modificaciones genéticas a nivel placentario.

Objetivamos como en ausencia de tratamiento con corticoides prenatales, el sexo varón aumenta en 2,9 veces (1,27-8,83) la mortalidad sin encontrar diferencias significativas en la incidencia de DBP en supervivientes.

A largo plazo, en nuestra población, el sexo mujer aumenta 2,1 veces (95% IC 1,1-4,2) la probabilidad de obtener una puntuación mayor de 85 en el test neurodesarrollo realizado a los 2 años de edad postmenstrual sin diferencias significativas en la morbilidad respiratoria.

Al desarrollar un modelo predictivo en nuestra población, constatamos en importante papel de los factores prenatales en el evento combinado de muerte o Displasia

Broncopulmonar, siendo la edad gestacional un factor clave tanto en la mortalidad como en la incidencia de Displasia Broncopulmonar (Ilustración 100).

Los factores prenatales explican el 42% de la variabilidad en la SL-DBP aumentando al 52,2% si incluimos la exposición a VM en los primeros 3 días.

El importante papel de la histología placentaria y la relación entre las alteraciones vasculares placentarias y el desarrollo de displasia broncopulmonar hacen que sea una prioridad el fomentar la investigación en esta patología, por otro lado cada vez más prevalente.

7.1.2 Factores de riesgo postnatales

Sepsis Nosocomial

La incidencia de infección nosocomial en nuestro centro es mayor a la reportada por el grupo Español SEN 1500 grs que se encuentra en torno al 30% versus el 60,3% en el año 2012-13 y el 37,2% en 2016-17 en nuestra muestra. Hay que tener en cuenta que en este estudio se incluyen también los casos de bacteriemia nosocomial, aunque no tuviesen sintomatología de sepsis. Se ha producido una importante reducción en su incidencia (al menos un 50%) en el segundo periodo (Tabla 47), debido en parte a la intensificación en la política de higiene de manos, con un aumento en el número de talleres en los últimos años para su correcta realización en todas las situaciones en la que se requiere, reforzando de forma continua su implementación. Con ello se ha conseguido concienciar a todo el personal sanitario sobre la importancia de estas medidas en todos los pacientes y situaciones. Por otro lado, se ha protocolizado la técnica de implantación y la correcta manipulación de los catéteres centrales junto con una limitación en su uso. El porcentaje de infección nosocomial del último año, 33,3% es más cercano a los datos publicados por otras series internacionales (8-36%) (201) siendo un aspecto en el que hay que continuar trabajando con el objetivo de

reducir al máximo su incidencia ya que es una de las causas de necesidad de intubación pasados los 3ddv.

En nuestra población, la infección nosocomial aumenta la necesidad de intubación (OR 8,28 95% IC 3.4-19.13; $p < 0.001$) y posiblemente como consecuencia de esto aumenta en 3.494 veces (95% IC 2.056-5.938) $p < 0.001$ la incidencia de muerte o DBP, siendo este efecto a expensas de los pacientes que no han sido expuestos a VM en los primeros 3ddv (OR 9.674 (95%IC 3.488-26.831) $p < 0.001$ (Ilustración 127)- Vemos también cómo cuando se ajusta el efecto de la infección nosocomial en la incidencia de muerte o DBP por la necesidad de ventilación mecánica su efecto ya no resulta significativo, es decir, en nuestra población, la infección nosocomial aumenta el riesgo de muerte o DBP debido a su relación con la necesidad de intubación y exposición a VM (Ilustración 115).

Ductus Arterioso persistente

En cuanto a la incidencia de otros factores postnatales como el DAP vemos que no se ha modificado durante el periodo de estudio (32,3% vs 30,1%; $p = 0,621$) siendo muy similar a la reportada en el grupo SEN 1500 (27%-29%).

El DAP es también un factor que se ha relacionado con el desarrollo de DBP aunque con datos discordantes en cuanto a su relación causal condicionado por los resultados contradictorios con respecto al efecto del cierre precoz del DAP en reducir la incidencia de DBP.

El efecto de un flujo pulmonar aumentado, secundario a cortocircuito del DAP sobre la vascularización pulmonar en el paciente prematuro puede provocar alteraciones tanto morfológicas como funcionales. Por otro lado, el DAP con repercusión hemodinámica condiciona también un mayor requerimiento de VM y exposición a oxígeno suplementario. En nuestra población, la presencia de un DAP que requiera tratamiento, es decir, de un DAP significativo (definido por ecocardiografía y con

repercusión clínica), condiciona un aumento en 5,2 veces 95% IC 2.04-13.256; p0.001 en la necesidad de VM. Un aspecto que hay que tener en cuenta es que en este estudio, estamos considerando únicamente los casos que han recibido tratamiento para el cierre del DAP, siendo en muchos de los casos definida la indicación del tratamiento por la necesidad de ventilación mecánica. Esto hace que no podamos afirmar que sea una asociación causal dado que la necesidad de VM actúa en este caso como un factor intermediario que condiciona la indicación de tratamiento.

Al igual que en el caso de la infección nosocomial, la presencia de un Síndrome de Distrés Respiratorio más grave, que requiere VM en los primeros 3ddv aumenta la incidencia de DAP (OR 6.04 95% IC 3.64-10.025; p<0.001). Lo que si encontramos en este caso es que el aumento del riesgo de muerte o DBP en los pacientes con DAP (OR 3,433 95% IC 2,107- 5,593; p<0,001), continua siendo significativo cuando se ajusta por la exposición a VM (OR 1,767 95% IC 1,039- 3,005; 0,035).

La presencia de un DAP hemodinámicamente significativo provoca un aumento en el flujo pulmonar, edema e inflamación capaz de producir daño pulmonar independientemente de la ventilación mecánica y necesidades de oxígeno que condiciona. Otros autores también han objetivado un aumento en la incidencia de DBP en los pacientes con DAP hemodinámicamente significativos (202).

Enterocolitis Necrotizante

La incidencia de enterocolitis que precisa cirugía tampoco se ha modificado durante el periodo de estudio 9,5% vs 8,7% (p=0,772) siendo su incidencia mayor a la reportada en el grupo SEN 1500 (4,5-5%). Encontramos, al igual que en otras series un importante incremento de la mortalidad con el desarrollo de esta patología (OR 8.3; 95% IC 4.14-16.65; p<0.001), siendo la tercera causa de mortalidad en nuestra población (Ilustración 154). No se relaciona sin embargo con una mayor incidencia de DBP en nuestra población ni mayor morbilidad neurológica.

Ventilación Mecánica.

En nuestra población encontramos como la exposición a VM en los primeros 3ddv es un factor de riesgo independiente relacionado con un aumento en la mortalidad en varones (OR 6.71; 95% IC 2.236-20.135; $p=0.001$) aumentando también el riesgo de DBP 2-3 (moderada-severa) en supervivientes, tanto en varones como en mujeres (VM primeros 3ddv OR 5.082 95% IC 3.063-8.432 $p<0.001$). Analizado de forma conjunta, la exposición a VM en los primeros 3ddv aumenta el riesgo de muerte o DBP 2-3 en 4.882 veces 95% IC 3.114-7.655 $p<0.001$ siendo el riesgo mayor si la exposición es en las primeras 2hdv (Tabla 39 y 40)

El análisis del impacto de la exposición a VM pasados los primeros 3 ddv es menos preciso debido al escaso numero de pacientes no expuestos a VM durante su hospitalización que desarrollan DBP (n=8 pacientes), siendo además todos formas moderadas de DBP.

Por cada hora de exposición a VM en los primeros 3ddv aumenta al menos un 1,6% el riesgo de muerte o DBP (OR 1,024; 95% IC 1,016-1,032; $p<0,001$) y por cada día de VM durante la hospitalización aumenta la posibilidad de muerte o DBP al menos un 5%: OR 1,074 (95% IC 1,049-1,1; $p<0,001$).

Vemos por tanto que al igual que en otras series, la exposición a ventilación mecánica es un factor clave en el desarrollo de Displasia Broncopulmonar en nuestra población y aún cuando al ser un estudio observacional, no podemos establecer una relación causal entre ambas, la evidencia derivada de los estudios en animales (44, 45) y estudios aleatorizados si ha confirmado esta causalidad (54) (63).

Por ello, es de suma importancia, establecer todas las medidas necesarias encaminadas a reducir la exposición a VM y a minimizar su duración en todos los pacientes prematuros.

Este ha sido un objetivo fundamental en nuestra unidad en los últimos años y por ello, se han ido introduciendo estrategias de manejo respiratorio que nos permitan garantizar el adecuado intercambio gaseoso de nuestros pacientes evitando la intubación y ventilación mecánica.

Durante el periodo de estudio, no encontramos diferencias significativas en factores prenatales relacionados con el desarrollo de displasia Broncopulmonar: No encontramos diferencias en la mediana de EG, en el tratamiento con corticoides prenatales ni en el porcentaje de pacientes de sexo varón. Si encontramos una mayor incidencia de histología de placenta normal en el segundo periodo (2016-17:29,6% (58) vs 17,2% (40) en 2012-2013 que como hemos visto, se relaciona con una disminución en el porcentaje de placentas no analizadas sin encontrar diferencias en la incidencia de histología placentaria patológica, con incidencia similar tanto de patología vascular como de coriamnionitis.

7.1.3 Implantación de los cambios en la estrategia respiratoria

Objetivamos el impacto de la implantación de los cambios en la estrategia ventilatoria con un incremento progresivo en el uso de ventilación mecánica no Invasiva sincronizada (VMNIs) (23,2% en 2016-17 vs 5,2% en 2012-13), un cambio en la técnica de administración de surfactante (LISA en un 41,9% de los pacientes en los que se administra surfactante en 2016-17 e INSURE en el 23,3% de los pacientes en 2012-13) y un mayor uso de ventilación del alta frecuencia (VAFO) respecto a ventilación mecánica convencional (VMC) en los primeros 3 días tras el nacimiento en el segundo periodo (79,5% vs 56,4%) (Tabla 47) . Es decir, los cambios se han introducido de forma eficaz en el segundo periodo.

7.1.4 Impacto de los cambios en la estrategia respiratoria o sobre la exposición a ventilación mecánica y la Supervivencia Libre de DBP.

El porcentaje de pacientes expuestos a VM durante su ingreso en el primer periodo (61,2% menor 32 semanas) es similar al descrito en nuestro ámbito nacional (69,1% menor de 31 semanas) (146) y también a la de otros países (85% en el menor de 29 semanas en EEUU (203) vs 85,5% en este grupo de edad gestacional en nuestro centro). Sin embargo, existe una gran variabilidad entre los diferentes países y regiones tanto en el manejo respiratorio como en los resultados de morbilidad del paciente prematuro (204) (145) (205). Se objetiva una menor incidencia de DBP en los centros en los que la exposición a VM es menor (53, 206).

Tras la implantación de los cambios en el manejo respiratorio en nuestro centro, objetivamos un descenso en el porcentaje de pacientes expuestos a ventilación mecánica en el segundo periodo (61,2% en 2012-13 vs 48% en 2016-17; $p= 0,006$) junto a un aumento en la supervivencia libre de Displasia Broncopulmonar 2-3 de un 62,1% en el primer periodo a 73,5% en el segundo periodo ($p= 0,012$), lo que confirma la eficacia de estas estrategias en reducir el daño inducido por el respirador y morbilidad posterior.

No existen diferencias significativas en la mortalidad entre los 2 periodos 14,2% vs 13,8% siendo este dato similar a los datos reportados por la Sociedad Española de Neonatología de los prematuros menores de 1500grs (17%) y acorde también a otros reportes (207), aunque existe también gran variabilidad entre los distintos centros, debido en parte, a los diferentes criterios utilizados para realizar esta tasa, es decir, varía en función de si se considera o no la mortalidad periparto (208). En este estudio se han considerado los pacientes que ingresan en la unidad neonatal.

El aumento en la supervivencia libre de DBP (SL-DBP 2-3) se debe por tanto, a un descenso en la incidencia de DBP 2-3 (moderada severa) en supervivientes en el segundo periodo del 27,6% en 2012-13 al 15,5% en 2016-17 ($p= 0,005$).

Los datos reportados por la SEN 1500 en cuanto a la incidencia de DBP 2-3 en supervivientes son del 15,2%-18% ([Informes de morbilidad SEN-1500](#)). A nivel internacional la incidencia de DBP 2-3 se sitúa entre el 13% y el 32% (207). A la hora de hacer comparativas entre distintos centros hay que tener en cuenta las numerosas variables que intervienen en el desarrollo de esta patología siendo difícil encontrar grupos homogéneos en cuanto a las características prenatales.

Es por esto que hemos tenido especial interés en analizar el papel y la incidencia de los factores de riesgo tanto prenatales como postnatales en el desarrollo de DBP 2-3 en nuestra población, incluyéndolos en los análisis estadísticos, para evaluar correctamente el impacto de las modificaciones en la estrategia de manejo respiratorio.

En cuanto al descenso en la exposición a VM en el segundo periodo vemos que se produce sobre todo a expensas de la reducción en los primeros 3 días desde el nacimiento (47,8% en 2012-13 vs 36,2% en 2016-17; $p=0,018$).

LISA

Entre los factores que influyen en la reducción de la necesidad de VM en los primeros 3 días consideramos que el cambio en la técnica de administración de surfactante ejerce un papel fundamental. No se han introducido otras modificaciones en el manejo respiratorio inicial en el periodo de estudio, de hecho, no encontramos diferencias en el porcentaje de intubación en el parto (30,6% vs 21,8%) ni el soporte administrado en las primeras 2 horas de del nacimiento entre los 2 periodos (Tabla 47). Tampoco hay diferencias en el porcentaje de pacientes en los que se administra surfactante (55,6% vs 47,4%), en el momento de su administración 5,1 horas desde el nacimiento (SD 11,7) vs 7,6 horas (SD 22,4) $p=0,28$ ni en el número de dosis administrada entre los 2 periodos: 1,42 (DS 0,6) vs 1,5 (DS 0,56) $p=0,281$. Si objetivamos una disminución del porcentaje de pacientes en los que el surfactante se administra tras intubación y conexión a ventilación mecánica de más de 1 hora: 73,6% en 2012-13 vs 58% en

2016-17 ($p=0,002$), lo que posiblemente refleja el hecho de que muchos pacientes no conseguían ser extubados precozmente tras la administración de surfactante mediante la técnica INSURE (Ilustración 134). De hecho, el cambio en la técnica de administración de surfactante se asocia a una reducción de al menos un 33% (OR 0,356; 95% IC 0,188-0,674) en el porcentaje de pacientes en los que el surfactante se administra con más de 1 hora de VM.

El porcentaje de pacientes expuestos a VM en los primeros 3ddv en el periodo 2012-13 era del 47,8% vs el 36,2% en el segundo periodo ($p=0,018$). De hecho, ajustado por los factores de riesgo prenatales, el segundo periodo aumenta la probabilidad de no precisar VM en los primeros 3 ddv en 1,94 veces (95% IC 1,236-3,048; $p=0,004$).

Tras la introducción de la técnica LISA en nuestra unidad realizamos un estudio de factibilidad comparando con la técnica utilizada previamente (INSURE) encontrando una reducción en la exposición a VM, aumentando al menos un 68% la probabilidad de no necesitar VM invasiva mayor de 1 hora en los primeros 3ddv comparado con los pacientes en los que se administraba surfactante con la intención de realizar un INSURE (OR 6.484; 95% CI 1.689-24.893; $p=0,006$ (64).

Las ventajas de esta técnica han sido demostradas ampliamente en la literatura con efectos beneficiosos tanto a corto como largo plazo (63) (209) (210).

En nuestra muestra inicial no encontrábamos diferencias en la incidencia de DBP 2-3 ni tampoco en la morbilidad a los 2 años siendo el número de pacientes muy pequeño ($n=60$) (65). Sin embargo, al analizar la morbilidad global de nuestros pacientes menores de 32 semanas tras tres años de la implementación de esta técnica objetivamos un descenso en la exposición a VM invasiva en los primeros 3 días de edad y un aumento en la SL-DBP 2-3, especialmente en el grupo de pacientes entre 26 y 29 semanas de gestación (211). Encontramos también una mayor tasa de éxito de la técnica, definida como no necesidad de VM invasiva en los primeros 3 días en

este grupo de edad gestacional (69% en los pacientes con edad gestacional entre 26-29 semanas vs 54% si se consideran todos los menores de 32 semanas).

En este estudio encontramos también como la reducción en la incidencia de DBP 2-3 en el segundo periodo es más evidente en el grupo de pacientes nacidos con 26 a 29 semanas de gestación en los que el diagnóstico de DBP 2-3 se reduce de un 43,1% a un 19,1%, que ajustado por los factores prenatales supone una reducción de al menos un 65% en el segundo periodo (Ilustración 158). Vemos como también es en este grupo de pacientes en los que hemos conseguido una mayor reducción en la exposición a ventilación mecánica, de un 77,8% a un 62,3% ($p= 0,048$). Ajustado por los factores de riesgo encontramos que en el segundo periodo, en este grupo de edad gestacional, la probabilidad de no precisar VM durante la hospitalización aumenta en 3,42 veces (95% IC 1,496-7,822; $p 0,004$), a expensas sobre todo de la reducción en la exposición en los primeros 3 días tras el nacimiento (OR 0,420 95% IC 0,202-0,874; $p= 0,02$) (Tabla 52).

En nuestra población encontramos como el efecto de la exposición a VM en los primeros 3 días tras el nacimiento sobre la incidencia de DBP es mucho mayor que la exposición posterior (Ilustración 111). Este efecto ya ha sido descrito en estudios animales que mostraban lesiones histológicas a nivel pulmonar tras pocos minutos de VM tras el nacimiento (212). También se ha descrito en pacientes prematuros como la respuesta inflamatoria sistémica se inicia precozmente, a las pocas horas del nacimiento, prediciendo del desarrollo de DBP (213) siendo la exposición a ventilación mecánica es uno de los principales desencadenantes de esta respuesta inflamatoria sistémica (214). Posiblemente esta sea la causa que explica el hecho que intervenciones como la técnica LISA, cuyo papel se limita a evitar la exposición a ventilación mecánica únicamente durante la administración de surfactante, haya demostrado en los meta-análisis realizados disminuir la incidencia de muerte o DBP, siendo la intervención con mayor impacto en este efecto cuando se compara con otras estrategias de soporte no invasivo (62, 63).

Minimizar la exposición a VM, especialmente en las primeras horas tras el nacimiento tiene un gran impacto en reducir la morbilidad del paciente prematuro.

En los pacientes menores de 26 semanas, sin embargo, no se ha reducido la exposición a VM durante su hospitalización (100% en 2012-13 vs 97,2% en 2016-17) que, como vemos, sigue siendo casi universal en este grupo. Todos los pacientes de esta edad gestacional a los que se administra surfactante mediante técnica LISA (n 12), requieren finalmente intubación en los primeros 3ddv. En otras series también se objetiva una alta tasa de fracaso de esta técnica en los pacientes más inmaduros (210). Los pocos casos de pacientes menores de 26 semanas de gestación al nacimiento (n16) que no precisan VM en los primeros 3 días en nuestra población son pacientes que no cumplen criterios de administración de surfactante, es decir, pacientes que nacen con menor patología pulmonar y no han desarrollado un SDR. De hecho, la SL-DBP 2-3 es mayor en este grupo 37,5% vs 15,8% en los pacientes que precisan VM en los primeros 3ddv (n 101) (p= 0,077) (Ilustración 112)

Ventilación mecánica no Invasiva Sincronizada (VMNIS).

Por tanto es de suma importancia optimizar el manejo respiratorio de los pacientes extremadamente prematuros en los que, el soporte con CPAPn y la administración de surfactante exógeno resulta insuficiente. La Ventilación Mecánica no Invasiva sincronizada (VMNIs) es una herramienta que nos permite aumentar el soporte proporcionado por la CPAPn mediante la aplicación de ciclos inspiratorios sincronizados con la ventilación del paciente.

El uso de VMNIs en nuestra unidad ha aumentado de forma significativa en el segundo periodo 5,2% vs 23,2% (p< 0,001) con un incremento progresivo año a año desde su introducción en el 2013, existiendo sin embargo un descenso en su uso en el último año (2017). Esto se debe a un menor disponibilidad de dispositivos debido a la necesidad de reparación de uno de los 2 aparatos, existiendo incluso carencia de ambos durante 2-3 meses.

Tras la introducción del protocolo de uso del soporte con VMNIs realizamos un estudio descriptivo para evaluar su efectividad incluyendo los 78 pacientes en los que se aplicó durante los años 2014-15. En la mayor parte de los pacientes (87,2%) se administraba pasados los primeros 3ddv, siendo su eficacia además mayor, 84,6% comparado con su porcentaje de éxito cuando se aplica en los primeros 3ddv (50%). La tasa global de éxito es de un 74,4% (77). También encontramos un mayor porcentaje de éxito cuando se utiliza de forma electiva en extubaciones programadas de pacientes con alto riesgo de fracaso (92%) comparado con su uso como tratamiento de rescate (66%) cuando el paciente cumple criterios de intubación; $p= 0,014$). Este hecho sugiere que en los pacientes de riesgo, como son los grandes prematuros menores de 26 semanas, los pacientes sin tratamiento prenatal con corticoides o aquellos que no responden al tratamiento con surfactante, se podrían beneficiar de un uso electivo del soporte con VMNIs, sin esperar a que el paciente sufra un deterioro clínico que disminuya sus posibilidades de éxito, es decir, sin esperar a que cumplan criterios de intubación.

En nuestra unidad, nos planteamos el uso electivo VMNIs en estas situaciones pero, debido por un lado a la limitación del número de dispositivos de VMNIs y por otro a la dificultad para adaptar la interfase nasal en estos pacientes extremadamente prematuros, finalmente no se ha llegado a implantar.

Hasta la fecha en nuestro centro la ventilación no invasiva se aplica siempre sincronizada con la inspiración del paciente mediante la utilización de un dispositivo diseñado específicamente para la ventilación nasal sincronizada neonatal: (Giulia® Neonatal Nasal Ventilator-Ginevri Medical Technologies, Rome, Italy). Pese a que la sincronización en ventilación no invasiva continúa siendo un tema bastante controvertido con opiniones a favor y en contra de su utilidad, la evidencia actual parece reconocer su superioridad frente a la ventilación nasal no sincronizada, al menos cuando se administra como soporte tras la extubación (68). Nosotros consideramos que la sincronización juega un papel muy importante en la eficacia de

este tipo de soporte. El problema posiblemente está en la dificultad que supone conseguir una adecuada sincronización en ventilación no invasiva. La sincronización por flujo, es un buen sistema de sincronización siendo su principal limitación el tamaño de la pieza nasal. La interfase del dispositivo Giulia®, tiene un diseño anatómico más complejo que condiciona una menor adaptabilidad a las narinas del paciente prematuro comparado con los prongs binasales de los dispositivos de CPAPn utilizados en nuestro centro (Infant-flow Driver® CareFusion, San Diego, CA, USA y Fabian Acutronic Medical Systems, Hirzel, Switzerland) ®). Esto dificulta en parte el manejo y la movilidad del paciente por el personal de enfermería ya que la interfase se desplaza con facilidad requiriendo manipulaciones frecuentes. Esto ha limitado mucho la extensión del uso electivo de la VMNIs.

El conseguir un dispositivo con una buena capacidad de sincronización, que se adapte bien a la narina del paciente, siendo confortable y seguro, permitiendo la adecuada movilidad del paciente sin generar un excesivo ruido es uno de los objetivos más deseados en neonatología.

Desde Febrero de 2019 contamos con un modelo renovado del dispositivo de ventilación no invasiva que ha mejorado ampliamente su manejabilidad disminuyendo también el número de alarmas sonoras que pueden, además, ajustarse de forma individualizada. Ha mejorado también la interfase nasal siendo más cómoda y adaptable a las narinas de los pacientes extremadamente prematuros con lo que esperamos ampliar su uso en esta población.

En los últimos años han aparecido en el mercado nuevos dispositivos de ventilación no invasiva. Los avances tecnológicos han permitido el desarrollo de sistemas de sincronización eficaces y seguros, como la sincronización de la actividad eléctrica diafragmática, que permite una sincronización más precoz, mediante la colocación de un sensor integrado en la sonda nasogástrica sin aumentar el espacio muerto y sin estar influido por la fuga aérea lo que a priori, lo sitúa como el sistema óptimo de sincronización. Los estudios publicados hasta ahora sobre el uso de este sistema de

sincronización en ventilación no invasiva neonatal son escasos mostrando hasta ahora buenos resultados, aunque el número de pacientes incluidos es aun muy pequeño. Una restricción muy importante también a la hora de estandarizar el uso de estos dispositivos es su alto coste (alrededor de 160 euros cada sonda con una duración de 5 días) a lo que hay que añadir la adquisición del dispositivo con el módulo requerido para ventilación nasal. Las restricciones económicas en un problema añadido en todos los niveles sanitarios, pero especialmente en las unidades de alta complejidad, en la que los dispositivos son más sofisticados lo que conlleva un alto precio y además, en las unidades grandes se añade el alto consumo del material fungible junto con el coste que supone el mantenimiento y reparación de los equipos. En este estudio, esta limitación se ve reflejada en el descenso del uso de VMNIs en el año 2017.

A la hora de evaluar la influencia de la ventilación mecánica no invasiva sobre la exposición a ventilación mecánica invasiva (VM) en nuestra población, consideramos que su papel fundamental se encuentra en la reducción en la exposición a VM pasados los primeros 3 días (25,6% en 2012-12 frente a 18,4% en 2016-17 que aunque no llega a ser significativo cuando se ajusta por los factores de riesgo (OR 0,451 95% IC 0,201-1,005; $p=0,051$) de forma global, si lo es en el grupo de pacientes de 26 a 29 semanas de gestación OR 0,334 (95% IC 0,113-0,984) [\(Tabla 51\)](#).

Por otro lado, al facilitar extubaciones precoces y reducir el fracaso de extubación podría traducirse en una disminución en las horas de VM que finalmente no encontramos entre los 2 periodos. La duración de la VM en los pacientes intubados es incluso un poco mayor en el periodo 2016-17 (media de 349 horas (DE 590) en 2012-13 frente a 380 horas (DE 454) en 2016-17 $p=0,453$). Hay que tener en cuenta que el número de pacientes expuestos a VM se ha reducido en el segundo periodo con lo que posiblemente estemos seleccionando los pacientes con patología pulmonar más grave, como son los pacientes en los que fracasa la administración de surfactante por técnica LISA o el tratamiento de rescate con VMNIs.

Ventilación de alta frecuencia Oscilatoria (VAFO)

Esta condición realza el efecto que encontramos en el aumento de la Supervivencia Libre de Displasia en los pacientes expuestos a ventilación mecánica en el segundo periodo. Es decir, pese a que en el segundo periodo los pacientes puedan tener un distrés mas grave y que la duración de la VM sea similar o incluso mayor, la estrategia de protección pulmonar, con un uso precoz de VAFO junto con la disminución del Volumen tidal aplicado, se asocia a un aumento en la Supervivencia Libre de Displasia Broncopulmonar 2-3 del 40,1% en 2012-13 al 45,7% en 2016-17 ($p= 0,421$) que sí alcanza significación estadística cuando se ajusta por la edad gestacional (OR 1,846 95% IC 1,002-3,403; $p 0,049$).

Constatamos la instauración eficaz de la estrategia de rescate precoz con VAFO con una proporción significativamente mayor de pacientes en VAFO a los 3 días desde el nacimiento entre los pacientes que requieren VM en el segundo periodo (56,4% vs 79,5%; $p= 0,018$). Este ascenso es progresivo desde 2014 aunque, como hemos comentado, el cambio de manejo en VAFO, con la disminución del Vt no se pudo implantar en todos los pacientes hasta la adquisición de suficientes dispositivos en el año 2015.

En nuestra unidad el uso de VAFO como tratamiento de rescate está instaurado desde hace muchos años, con una mayor utilización que en otras unidades neonatales de nuestro medio. En los datos del grupo Español SEN-1500grs la utilización de VAFO durante toda la hospitalización está en torno al 13% ([https://www.seneo.es/Portals/0/SEN-1500/Informe Global 2017.pdf](https://www.seneo.es/Portals/0/SEN-1500/Informe%20Global%202017.pdf)), mientras que en nuestra serie, ya en el primer periodo el 13,4% de los pacientes estaban en VAFO a los 3 días del nacimiento aumentando al 17,9% en el segundo periodo.

Antes de la implantación del cambio en la estrategia de ventilación en alta frecuencia, se realizó un estudio de factibilidad y seguridad en 23 pacientes donde constatamos que conseguimos una adecuada ventilación utilizando volúmenes tidal (Vt) significativamente más bajos (Vt 2,2 ml/kg vs 1,59ml/kg) (77). Previamente se había

analizado en un modelo animal, la repercusión del aumento del delta de presión que se produce como consecuencia de aumentar la frecuencia en hercios para mantener constante el V_t , demostrando que este aumento no se transmite a la vía aérea distal (85).

Comparando los pacientes en VAFO a los 3ddv objetivamos también un importante aumento en la SL-DBP, del 12,9% al 34,3% ($p=0,05$) que alcanza significación estadística cuando se ajusta por edad gestacional OR 4,074 95% IC 1,054-15,735 $p=0,042$, apoyando el beneficio de esta nueva estrategia. Estos resultados deben considerarse con precaución ya que el uso más precoz de esta modalidad condiciona en parte una mayor gravedad de los pacientes en el primer periodo, es decir, los grupos pueden no ser comparables aunque este ajustado por edad gestacional y resto de factores.

Como hemos visto, en los pacientes menores de 26 semanas, no se ha conseguido una reducción en la exposición a VM precisándola prácticamente todos los pacientes (97,2%). A pesar de ello, encontramos una reducción en la incidencia de DBP 2-3, del 73,9% en 2012-13 al 47,4% en 2016-17; $p=0,113$, que pese a no alcanzar significación estadística por ser un número pequeño de pacientes ($n=81$) si resulta considerable, especialmente la reducción a la mitad de la incidencia de DBP tipo 3 (Tabla 56). Este efecto parece deberse al cambio en la estrategia de manejo respiratorio, con la instauración precoz de la modalidad de alta frecuencia y la reducción del V_t aplicado.

Entre los factores responsables del daño inducido por el respirador, el volutrauma ejerce el papel más importante (45, 46, 215). La modalidad de Ventilación de alta frecuencia oscilatoria (VAFO) utiliza volúmenes tidal por debajo del espacio muerto anatómico administrado a una frecuencia supra-fisiológica, sobre una presión de distensión continua en la vía aérea. Es una estrategia por tanto, muy prometedora en cuanto a la reducción del daño pulmonar, pero pese a los buenos resultados que mostraba inicialmente en los modelos animales (216, 217), a nivel clínico en pacientes prematuros no ha demostrado reducir la incidencia de DBP frente a la Ventilación

Mecánica Convencional (83). Entre las posibles explicaciones está el hecho de que hasta hace unos años, los respiradores no eran capaces de fijar el volumen tidal con lo que éste variaba durante el tiempo de ventilación, siendo en muchas ocasiones muy superior al deseado. De hecho, uno de los principales inconvenientes de la VAFO era el riesgo de hiperventilación, que se producía con bastante frecuencia. Con el diseño de dispositivos que permiten medir de forma fiable y fijar el volumen tidal, el riesgo de hiperventilación desaparece, permitiendo la utilización de volúmenes tidal, ahora sí, realmente por debajo del espacio muerto fisiológico.

Nuestro grupo de investigación ha publicado recientemente los resultados de un estudio en un modelo animal donde se objetiva una reducción en el daño pulmonar histológico con la estrategia de reducir el Vt en VAFO (218). Este hecho apoya el importante papel de esta medida en el aumento en la Supervivencia Libre de DBP 2-3 que encontramos en el segundo periodo en los pacientes expuestos a Ventilación mecánica durante los primeros 3 días tras el nacimiento.

Óxido Nítrico

Encontramos un aumento no significativo en el uso de óxido nítrico (NO) en el segundo periodo (4,3% en 2012-13 vs 8,7% en 2016-17) , pese a que no hemos modificado la indicación de tratamiento, el cual está limitado a los casos con hipoxemia refractaria severa. El porcentaje de pacientes a los que se administra NO en nuestra población de forma global en el periodo de estudio (7,8%) es similar al reportado en otras series, objetivando también un aumento en su utilización en los últimos años (219). Las razones de este aumento en su uso no están del todo claras ya que el tratamiento con óxido nítrico no ha demostrado mejorar la evolución pulmonar o la supervivencia en los pacientes prematuros (220). Si parece que puede tener efectos beneficiosos en poblaciones seleccionadas, como los pacientes con hipoplasia pulmonar tras rotura prolongada de membranas, pacientes de raza afroamericana o con Hipertensión pulmonar severa constatada (221-223). Parece por tanto, que es un

tratamiento del que podrían beneficiarse únicamente algunos pacientes por lo que nuevamente la clave está en seleccionar a estos pacientes.

En nuestra población los pacientes prematuros tratados con óxido nítrico tienen una alta mortalidad: 45,8%, con una SL-DBP 2-3 muy baja, 6,3%. Son pacientes extremadamente prematuros (todos menores de 27 semanas) con un Síndrome de distrés respiratorio grave desde el nacimiento. El tratamiento en estos casos se instaura ante la situación de hipoxemia severa refractaria en la que, a pesar de una optimización de los parámetros ventilatorios y tras estabilización hemodinámica, la hipoxemia no revierte. Son por tanto situaciones límite en las que el tratamiento se inicia en un intento de evitar la muerte del paciente. Así es que, visto de otra forma, podríamos considerar que el tratamiento es eficaz el aumentar la supervivencia en un 52% de los pacientes, siendo la SL de Displasia Severa (SL-DBP 3) del 29,2% (14 pacientes de los 48). En nuestra población los pacientes que precisan tratamiento tienen significativamente una menor supervivencia con test de neurodesarrollo normal a los 2 años, 22,9% vs 55,6% ($p < 0,001$) aunque no llega a ser significativo cuando se ajusta por edad gestacional (OR 0,407 95% IC 0,162-1,024; $p = 0,056$). Las diferencias se deben a la alta mortalidad de estos pacientes. El aumento en la incidencia de un test de neurodesarrollo anormal a los 2 años no llega a ser significativo, 38,5% vs 21,4% ($p = 0,182$).

El escaso número de pacientes tratados con óxido nítrico (n48) en nuestra población no nos permite un adecuado análisis de los factores asociados a mortalidad o falta de respuesta al tratamiento, que, por otro lado, tampoco es el objetivo de este estudio. En cualquier caso, teniendo en cuenta la evidencia derivada de los ensayos clínicos randomizados y el alto coste del tratamiento con óxido nítrico, debemos continuar limitando tanto su inicio como la duración de esta terapia en el paciente prematuro. En nuestro centro objetivamos un descenso en el uso de óxido nítrico en el último año (5,6%).

Corticoides postnatales

El uso de corticoides postnatales se ha incrementado también en el segundo periodo a expensas de un mayor uso como tratamiento de la hipotensión refractaria. La diferencia en su utilización como prevención/tratamiento de la DBP no llega a ser significativo siendo el número de pacientes muy escaso (n11). No existen diferencias en cuanto al éxito de la extubación en la primera semana tras el tratamiento entre los 2 periodos siendo igualmente poco valorable dado escaso el tamaño de la muestra.

Pese a no ser significativo si se objetiva un mayor uso de corticoides postnatales como tratamiento de DBP en el segundo periodo (1,3%; n3 vs 4,1%; n8) reflejando el protocolo instaurado de tratamiento en pacientes con necesidad de asistencia respiratoria alta pasada la primera semana de vida, siendo su utilización en cualquier caso menor que la reportado por el grupo SEN 1500 (6-7,4%) y otras series internacionales (en torno al 8%)(203).

Pese al gran número de publicaciones relacionadas con el uso de corticoides postnatales en el tratamiento o prevención de la displasia broncopulmonar continua sin existir suficiente evidencia para establecer unas recomendaciones sobre su utilización siendo uno de los temas más controvertidos en Neonatología (224).

Los corticoides postnatales, especialmente la dexametasona, ha demostrado facilitar la extubación y dependencia de ventilación mecánica la cual es, como hemos visto, uno de los factores responsables del desarrollo de Displasia Broncopulmonar. Por otro lado, al igual que administrados prenatalmente, los corticoides postnatales interfieren con la alveolización y formación vascular (162). Además de los numerosos efectos adversos de los corticoides a corto plazo como la hiperglucemia, hipertensión y perforación gástrica en caso de uso conjunto con indometacina, el uso de corticoides postnatales, particularmente dexametasona en la primera semana de vida, se ha asociado con una mayor incidencia de Parálisis Cerebral (102).

Estudios en animales muestran que la administración de corticoides tienen por un lado efectos neurotróficos: Aumentan la supervivencia de los neuroblastos (225), aceleran la maduración y migración celular (226), facilitan la sinaptogénesis (227), e inducen la diferenciación de los precursores de los oligodendrocitos (228). Estos eventos están implicados en la plasticidad neuronal a nivel del hipocampo y en el desarrollo postnatal ejerciendo un papel importante en la supervivencia celular, la diferenciación, maduración y sinaptogénesis (229). Por otro lado, los efectos de los corticoides sobre el cerebro en desarrollo parecen depender de el momento del desarrollo cerebral en el que se administran, la duración de la exposición, del tipo de corticoide administrado y de su dosis. Estos determinantes están condicionados por la existencia de diferentes receptores a nivel cerebral, receptores glucocorticoides y mineralocorticoides cuya expresión varía en función del momento del desarrollo cerebral y del nivel de exposición a corticoides. Se maneja la hipótesis de la U invertida como guía del riesgo-beneficio del tratamiento con corticoides sobre el cerebro en desarrollo, donde el beneficio estaría en una adecuada ocupación de los receptores tanto mineralocorticoides como glucocorticoides. La ocupación excesiva o desbalanceada de los receptores glucocorticoides es responsable de los efectos adversos de los corticoides en el neurodesarrollo aumentando la apoptosis celular con una depleción de las células regenerativas, especialmente a nivel del hipocampo (230).

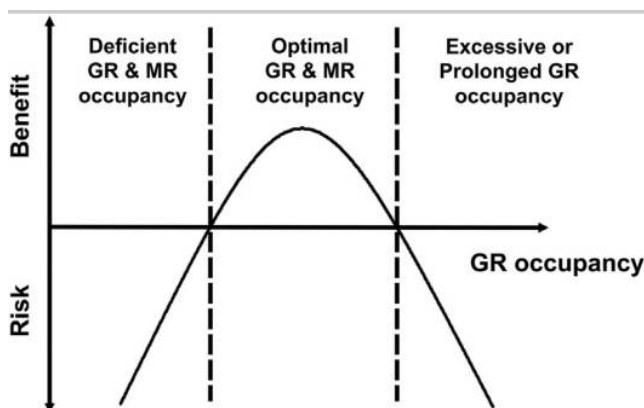


Ilustración 173. Teoría de la U invertida como guía del riesgo beneficio del tratamiento con corticoides

Se ha descrito una reducción en el tamaño cerebral y la síntesis de DNA tras la administración de corticoides en animales postulándose como posible mecanismo de los efectos negativos de los corticoides en el neurodesarrollo (231). También se han visto alteraciones a nivel motor (232), junto con un retraso en el desarrollo de los reflejos vestibulares.

En cuanto a las referencias publicadas en pacientes prematuros si parece existir una correlación entre el uso de corticoides postnatales, especialmente la dexametasona, y el desarrollo de parálisis cerebral, aunque existen numerosas limitaciones debido al gran numero de factores de confusión (233).

La dexametasona es un corticoide sintético potente con vida media larga. La hidrocortisona es un corticoide natural con actividad tanto glucocorticoide como mineralocorticoide con menos efectos secundarios en el neurodesarrollo tanto en estudios animales (234), como en estudios clínicos en recién nacidos prematuros (235). La unión de la hidrocortisona a los receptores tanto mineralocorticoides como glucocorticoides, proporcionando una ocupación más equilibrada a nivel del hipocampo, es lo que se postula actualmente como determinante del efecto diferente entre ambos fármacos en el neurodesarrollo (229).

Está descrita una insuficiencia adrenal transitoria al nacimiento en pacientes prematuros con sintomatología clínica y niveles bajos de cortisol (236) (237) lo que apoya el posible efecto negativo de la dexametasona, administrada en los primeros días tras el nacimiento debido a la baja ocupación de los receptores mineralocorticoides en este periodo (Ilustración 173).

Por otro lado hay que tener en cuenta que la necesidad de ventilación mecánica Invasiva prolongada y el desarrollo de Displasia broncopulmonar, especialmente las formas graves, se asocian también con alteraciones en el neurodesarrollo y parálisis cerebral (238) (239). Dado que los corticoides reducen la necesidad de ventilación mecánica, el problema fundamental parece estar en seleccionar a los pacientes que se

van a beneficiar del tratamiento con corticoides, es decir, a los pacientes en los que la exposición a ventilación mecánica hará un daño mayor que los corticoides postnatales. Un estudio publicado en 2014 demostró que el riesgo de desarrollar DBP en el grupo control en los estudios aleatorizados modula el riesgo de Muerte o Parálisis cerebral asociado al tratamiento con corticoides. A mayor proporción de DBP en el grupo control mayor es la probabilidad de que los corticoides disminuyan el riesgo de parálisis cerebral. Cuando la probabilidad de desarrollar DBP es mayor del 50% el beneficio de los corticoides supera su riesgo (102).

Esta puede ser otra de las causas de los hallazgos encontrados en la revisión de los estudios aleatorizados que muestran como la administración de corticoides en la primera semana de vida, incluyendo por tanto pacientes que posiblemente puedan tener riesgo bajo de desarrollar DBP, pese a que si reducen la incidencia de DBP (RR 0,79, 95% IC 0,71-0,88) se asocian también a una mayor incidencia de parálisis cerebral (RR 1.45 95% IC 1.06-1.98) (100, 240).

En los estudios que incluyen pacientes pasada la primera semana de vida, dependientes de VM y por tanto con un riesgo mayor de desarrollar DBP, los corticoides facilitan la extubación (RR 0,64; 95% IC 0,56-0,74) y disminuyen la incidencia de DBP (RR 0,77; 95% IC 0,67-0,88) siendo en neurodesarrollo comparable en los 2 grupos, excepto por una mayor frecuencia de exploración neurológica patológica en el grupo de tratamiento con corticoides que no parece asociarse a problemas en el neurodesarrollo posterior (240). Como conclusión del metaanálisis más reciente del uso de corticoides postnatales el beneficio del tratamiento rutinario no supera los riesgos asociados (240) .

La mayoría de los estudios analizan el efecto de la dexametasona, la eficacia de la hidrocortisona en la prevención de la DBP está menos clara, El ultimo meta-análisis del uso de corticoides postnatales publicado en 2017 incluye sólo un estudio que utiliza hidrocortisona pasada la primera semana de vida (240).

Un estudio reciente utilizando dosis bajas de hidrocortisona de forma profiláctica en los primeros 10 días de vida en pacientes con edad gestacional entre 24 y 28 semanas, ha mostrado resultados prometedores con una reducción en la incidencia de muerte o DBP en el grupo de tratamiento. Su efecto es más marcado en mujeres y en el grupo de 26 a 27 semanas de edad gestacional y con antecedente de patología vascular placentaria (108). Un dato llamativo es que más del 80% de los pacientes incluidos estaban conectados a VM previamente a su inclusión en el estudio.

Los resultados a largo plazo de este estudio han sido publicados recientemente, sin encontrar diferencias en el neurodesarrollo a los 2 años, aunque tampoco las hay en la evolución respiratoria entre los 2 grupos (241). De momento no se cuenta con pruebas de función pulmonar, que serán el dato más objetivo de la utilidad o no de este tratamiento. .

Las conclusiones de un meta-análisis en red diseñado para evaluar y comparar los diferentes glucocorticoides así como sus pautas y dosis administrada es que la dexametasona es el corticoide más eficaz en la prevención de la DBP, especialmente administrado en la primera semana de vida y su pauta más segura es una dosis baja, menor de 3mgr/kg y un ciclo largo (mayor de 3 días) (107).

Por tanto vemos que lo importante es seleccionar precozmente a los pacientes en los que los beneficios superan los riesgos del tratamiento con corticoides. Está claro que cuanto más tiempo este conectado un paciente a ventilación mecánica, más seguros estaremos de que tiene una alta probabilidad de desarrollar DBP, pero posiblemente el daño pulmonar estará ya establecido cuando nos decidamos a administrar corticoides. En estos casos el objetivo fundamental es facilitar la extubación y disminuir morbilidad asociada.

Para el establecimiento de un tratamiento más precoz, necesitamos datos fehacientes de que nuestro paciente se va a beneficiar del tratamiento con corticoides es decir, que tiene un riesgo alto de desarrollar DBP grave. Los datos perinatales son una

ayuda, pero no es suficiente, y posiblemente no puedan ser generalizados de un centro a otro pudiendo además variar con el tiempo. En nuestro caso, las estrategias ventilatorias de protección pulmonar instauradas en la unidad, han modificado la incidencia de DBP, por lo que el riesgo de desarrollar DBP de un paciente conectado a VM va a ser diferente ahora que en el 2012. Es posible que próximamente contemos con herramientas más objetivas como marcadores genéticos o biomarcadores específicos que nos permitan seleccionar precozmente a los pacientes en los que el tratamiento con corticoides postnatales les puede beneficiar (242). Hasta ese momento tenemos que basarlos en los datos clínicos, dinámica respiratoria y radiología evaluando cada caso de forma individualizada.

En nuestro centro, el uso de corticoides postnatales durante el periodo de estudio ha variado ligeramente de una administración muy restrictiva a un uso algo más amplio, pasada la primera-segunda semana de vida en pacientes dependientes de ventilación mecánica con alta necesidad de asistencia respiratoria de acuerdo a las recomendaciones actuales tanto de la Academia Americana de Pediatría (243), como el grupo de expertos Europeo (84).

Hasta el año 2014 utilizábamos dexametasona únicamente en casos de extrema gravedad y pasadas las 3-4 semanas de vida. En el año 2014 se decidió sustituir la dexametasona por hidrocortisona dada la importante preocupación con la posible afectación en el neurodesarrollo. La pauta se basó en el estudio iniciado en 2011, STOP-BPD que consistía en la administración de 72mgr/kg de hidrocortisona entre los 7 y 14 días en pacientes dependientes de VM. Este estudio ha publicado sus resultados recientemente sin encontrar diferencias en la SL-DBP comparado con placebo (115).

En nuestro centro analizamos los pacientes tratados con esta pauta de hidrocortisona comparándolos con un grupo control de características similares sin tratamiento con corticoides postnatales. No encontramos diferencias a corto o largo plazo. El tratamiento con hidrocortisona se instauraba siempre pasada la primera

semana de vida en pacientes con altos requerimientos de oxígeno y necesidad de VM (116).

En el año 2016 se modificó la dosis a 17mgr/kg basada también en un estudio publicado con resultados a largo plazo que no mostraba sin diferencias en el neurodesarrollo a los 2 años (244).

En nuestra población, la comparación entre los 2 periodos es muy limitada, debido al escaso numero de pacientes. Encontramos un uso más precoz el 2016-17 sin diferencias en su efectividad en conseguir la extubación, SL-DBP 2-3 o afectación neurológica.

Lo que sí vemos es, como es lógico, una alta morbilidad en general en los pacientes a los que se administran corticoides con una SL-DBP 2-3 baja y alta morbilidad neurológica (Tabla 49). No contamos todavía con los datos de morbilidad en el desarrollo a los 2 años del periodo 2016-17.

Igualmente no encontramos diferencias en las horas totales de VM entre los 2 periodos, lo que sugiere que, a pesar de un uso mas precoz de los corticoides prenatales no hemos reducido la duración de la ventilación mecánica en el segundo periodo.

Actualmente (desde mediados de 2018), basándonos en la evidencia de las ultimas revisiones publicadas hemos sustituido la hidrocortisona por dexametasona, corticoide de mayor potencia y con mayor eficacia en cuanto a permitir el destete de la VM utilizándola de manera relativamente precoz, entre la 2º y 3ª semana de vida en pacientes dependientes de VM con soporte respiratorio alto y necesidades de oxigeno mayor del 60%, es decir, pacientes con alto riesgo de desarrollar DBP. La decisión de instaurar tratamiento con corticoides en estos casos se consensua en sesión clínica y con el consentimiento de los padres.

7.1.5 DBP y Neurodesarrollo

En nuestra población encontramos también cómo el diagnóstico de DBP 2-3 se relaciona con un mayor riesgo de presentar un test de neurodesarrollo alterado a los 2 años (OR 2,45 95% IC 1,185-5,061; $p= 0,015$), con mayor afectación a mayor gravedad de la DBP. Esta asociación se produce de forma independiente a la presencia de una ecografía cerebral patológica al alta, es decir, el diagnóstico de DBP 2-3 se asocia a una mayor morbilidad neurológica independientemente de la presencia de lesiones estructurales, aunque por supuesto, la incidencia es mayor cuando hay un diagnóstico de lesiones ecográficas (Ilustración 172). Esta asociación ya ha sido descrita ampliamente en la literatura (245) (246-248), relacionándose por un lado con el mayor incidencia de episodios de hipoxemia, hipercapnia y acidosis respiratoria y también algunos autores sugieren que podría estar relacionado con el mayor uso de corticoides en los pacientes con DBP (249). En nuestra población no encontramos esta asociación con los corticoides postnatales aunque el número de pacientes es muy pequeño. Otros factores que posiblemente influyan en la mayor morbilidad de los pacientes con DBP son los déficit nutricionales asociados con un peor crecimiento postnatal junto con las frecuentes ingresos y hospitalizaciones prolongadas que limitan también la instauración y continuidad de terapias rehabilitadoras.

7.1.6 DBP y evolución respiratoria

En nuestra población encontramos que el diagnóstico de DBP 2-3 se asocia a un mayor riesgo de precisar ingreso hospitalario por causa respiratoria en los primeros 2 años de vida (OR 2,225 95% IC 1,231-4,023; $p= 0,008$) así como a una mayor necesidad de tratamiento de base por sintomatología respiratoria (OR 2,44; 95% IC 1,26-4,71; $p= 0,008$), siendo mayor la asociación a mayor severidad del diagnóstico de DBP.

Actualmente existe cierta controversia en la utilidad de los criterios diagnósticos vigentes de DBP en predecir la morbilidad respiratoria posterior (10) (250). La

mayoría de los estudios establecen el diagnóstico de DBP en los casos de DBP tipo 2 o 3, considerándolos de forma conjunta, sin diferenciar entre estos 2 grados, es decir, se considera igual un paciente con oxígeno en cánulas nasales al 35% que un paciente en ventilación mecánica con 60% de oxígeno aunque parece evidente que la afectación pulmonar no será la misma.

Son varios los estudios aleatorizados en los que no se han encontrado diferencias significativas en la incidencia de displasia broncopulmonar considerando la DBP tipo 2 y 3 de forma conjunta y sin embargo, al realizar seguimiento a largo, sí se objetivan diferencias en la evolución respiratoria o las pruebas de función pulmonar (251, 252) (253).

Se ha propuesto una nueva clasificación diagnóstica que se base tanto el tipo de soporte respiratorio, incluyendo nuevas terapias como el Oxígeno de alto flujo, el nivel de asistencia requerida y como la cantidad de oxígeno suministrada a las 36 semanas de edad postmenstrual (13, 106), planteándose también en otros estudios una mayor capacidad de discriminación si la evaluación se realiza a las 40 semanas de edad postmenstrual en lugar de a las 36 semanas (137).

En nuestra población, sin embargo, si encontramos una buena correlación entre el diagnóstico de DBP y su graduación según la definición actual y el pronóstico respiratorio a los 2 años (ilustración 164 y 165). Es posible que, el ser un único centro, con un manejo respiratorio protocolizado, hace que los pacientes sean clasificados de forma más uniforme.

Es interesante también que aunque las diferencias significativas en la morbilidad respiratoria a los 2 años de edad se encuentran entre los pacientes sin diagnóstico de DBP o con DBP tipo 1 y los pacientes con DBP tipo 2 y 3, si encontramos un mayor número de ingresos y mayor necesidad de tratamiento de base entre la DBP tipo 2 y 3 aunque no alcanza significación estadística.

En este estudio encontramos una reducción significativa en el diagnóstico de DBP 2-3, que aunque es más evidente en la DBP tipo 2, también es considerable en la DBP 3, especialmente en los pacientes más inmaduros. Es más, en los pacientes menores de 26 semanas, la reducción en la incidencia de la DBP tipo 3 en el segundo periodo es más marcado que la de la DBP tipo 2 (Tabla 55 y 56).

Pese a que encontramos que el grupo de pacientes que más se beneficia de cambios introducidos en la estrategia de manejo respiratorio son los nacidos con 26 a 29 semanas de gestación, con una mayor reducción en la exposición a VM junto con un aumento significativo en la SL-DBP 2-3, como hemos visto, los pacientes menores de 26 semanas tienen una menor tendencia a DBP tipo 3 y los pacientes de 29 a 32 semanas una menor incidencia de DBP tipo 1. Es decir, pese a que el beneficio es más evidente en los pacientes de 26 a 29 semanas estas modificaciones tienen un efecto positivo también en el menor de 26 semanas al reducir la severidad de los casos de DBP y en el grupo de 29 a 32 semanas, en los que la incidencia de DBP tipo 2-3 es ya mucho menor (menor de un 10%) y lo que encontramos es una menor tendencia a DBP tipo 1 en el segundo periodo (Tabla 55).

Es de esperar, por tanto, que el descenso en la severidad de las formas de DBP objetivado en el periodo 2016-17, se correlacione con una menor morbilidad respiratoria a los 2 años presentando un menor número de ingresos y necesidad de tratamiento y con ello una mejor calidad de vida de nuestros pacientes.

Una variable de evaluación más objetiva en cuanto a la morbilidad a largo plazo sería la evaluación de posibles diferencias en las pruebas de función respiratoria de los pacientes de los 2 periodos de estudio. Dada la necesidad de colaboración por parte de paciente se requiere que tengan al menos una edad de 6-7 años para la realización de este tipo estudios por lo que no han podido ser incluidas en este trabajo.

Se han descrito alteraciones en la función pulmonar evaluada a los 8-12 años en los pacientes extremadamente prematuros, especialmente en los pacientes con

diagnóstico de DBP (254), mostrando diferencias significativas con los pacientes prematuros que no han desarrollado DBP (255). También hay estudios que muestran diferencias significativas en las pruebas de función pulmonar entre los distintos grados de DBP (256).

Un aspecto preocupante es el deterioro que se produce en la función pulmonar a lo largo del tiempo en los pacientes con DBP, especialmente las formas graves, en los escasos estudios longitudinales publicados (119, 255-257). Este deterioro en la función pulmonar de los pacientes con DBP implica que posiblemente desarrollaran sintomatología similar a la enfermedad pulmonar obstructiva crónica de forma precoz en su vida adulta con las importantes consecuencias en la calidad de vida que esto conlleva.

Por ello es de suma importancia establecer las medidas necesarias para prevenir el desarrollo de esta patología y reducir su severidad dado sus importantes implicaciones a largo plazo que se irán haciendo más patentes a medida que los pacientes extremadamente prematuros que han sobrevivido tras los avances en los cuidados perinatales alcancen la edad adulta.

Como hemos visto, especialmente en los menores de 26 semanas de gestación, la incidencia de esta patología sigue siendo muy alta, aun así, es muy importante reducir el desarrollo de formas graves de DBP y “mimar” el pulmón de estos pacientes más allá del periodo neonatal, evitando la exposición a los agentes que hoy en día conocemos como causantes de exacerbaciones de su patología pulmonar (humo de tabaco, agentes ambientales tóxicos e infecciones respiratorias) . También es interesante la posibilidad de un inicio precoz de programas de rehabilitación pulmonar que han mostrado mejorar la tolerancia funcional al ejercicio pudiendo ayudar a preservar la función pulmonar de nuestros pacientes (258).

Recientemente Doyle et al. ha publicado un estudio que muestra unos resultados desconcertantes en cuanto a la evolución respiratoria a largo plazo de los pacientes

extremadamente prematuros (menores de 28 semanas), comparando diferentes cohortes con una diferencia de 14 años (259). Los autores encuentran que a pesar de una disminución en la duración de ventilación mecánica invasiva (no significativa) en los pacientes nacidos en el año 2005 con respecto a la cohorte de 1991-92 y un mayor uso del soporte con CPAPn, el porcentaje de pacientes con dependencia de oxígeno a las 36 semanas de EPM es mayor en la cohorte del 2005, presentando también peores resultados en las pruebas de función respiratoria a los 8 años. Varios autores han hecho eco de este estudio con comentarios que cuestionan la utilidad del soporte no invasivo en disminuir la morbilidad respiratoria: “Noninvasive Ventilation in the Premature Newborn — Is Less Always More?” (260, 261) ; “Disappointing results: a call to action” (262). Nosotros compartimos la opinión de otros autores que consideran que posiblemente este hecho se debe a la mayor mortalidad en el primer periodo (263), reflejada en parte en los datos de este estudio (47,4% vs 37%), pero que posiblemente esté infravalorada debido a la dificultad que supone una adecuada recogida de la mortalidad perinatal, especialmente en los casos como Australia con una alto porcentaje de derivación de pacientes de otros centros (un 13,5% frente al 5,5% en España de los menores de 1500grs, en una publicación reciente (147). Es razonable pensar que la mortalidad perinatal era mucho mayor en 1991 que en 2005. Esto condiciona una selección de estos pacientes extremadamente prematuros (edad gestacional media es de 25,9 semanas) que sobreviven en el primer periodo, siendo posiblemente pacientes que nacían con un distrés menos severo, sin precisar medidas de reanimación activas al nacimiento. Es muy probable que los pacientes más graves falleciesen con mayor frecuencia en paritorio en el primer periodo y no llegaran a ser trasladados, Como hemos visto en nuestra serie, los pacientes que no precisan VM en las primeras 2 horas de vida, tienen una SL-DBP 2-3 mucho mayor que aquellos que sí la precisan (Ilustración 61). Es decir, las características de los pacientes menores de 28 semanas que sobrevivían en 1991 posiblemente no son las mismas de los pacientes que sobrevivían en 2005, ni tampoco de los que sobreviven hoy en día.

Otras publicaciones que analizan cohortes de pacientes prematuros en un periodo más reciente, si objetivan una disminución en la incidencia de DBP con un aumento en la supervivencia libre de alteraciones en el neurodesarrollo en el periodo más actual coincidiendo con un descenso en el uso de ventilación mecánica invasiva (264).

En un estudio longitudinal que incluía 34.636 pacientes menores de 28 semanas, en un periodo entre 1993 y 2012, se objetiva un aumento progresivo en la supervivencia, especialmente en los pacientes de 24-25 semanas, pero al analizar la supervivencia sin secuelas en este grupo no se modifica (203) (Ilustración 2 y 3). Al analizar las secuelas, se objetiva un aumento únicamente en la incidencia de DBP. Es decir, la DBP parece ser el precio que pagamos por el aumento en la supervivencia en los pacientes de 24-25 semanas. Sin embargo, en los pacientes mayores de 26 semanas si se objetiva un aumento en la supervivencia sin morbilidad encontrándose también un aumento en el porcentaje de pacientes que no precisa ventilación invasiva en los últimos años. Al igual que en nuestra población, el porcentaje de pacientes menores de 26 semanas que no requieren VM durante su hospitalización es muy pequeño, alrededor del 2% en este estudio y 1,7% en nuestra población. Pese a ello debemos seguir esforzándonos día a día en mantener una actitud menos agresiva en estos pacientes, especialmente en las primeras horas de vida ya que como hemos visto, la intubación y VM en las primeras 2 horas de vida se asocia a un mayor riesgo de muerte o desarrollo de DBP (Tabla 40). Actualmente estamos trabajando para optimizar el soporte y la monitorización en el paritorio con el uso sistemático de monitores de función respiratoria que nos permita medir de forma objetiva el Volumen tidal aplicado, así como detectar posibles limitaciones en la eficacia del soporte no invasivo como la presencia de obstrucción de la vía aérea o fugas de forma que podamos corregirlas. El objetivo es evitar la intubación en paritorio, administrar surfactante precoz y mantener a estos pacientes con ventilación no invasiva hasta la recuperación del Síndrome de distrés respiratorio (265).

Pese a nuestros esfuerzos, habrá muchos casos en los que los pacientes, bien por presentar apneas centrales o un distrés más grave van a requerir intubación, pero como hemos visto, el retrasarla, aunque sólo sea unas horas, mejora el pronóstico de nuestros pacientes. No debemos por tanto tener miedo a fracasar en nuestra aproximación no invasiva, mientras nuestros pacientes estén adecuadamente monitorizados no se han descrito efectos negativos asociados a esta estrategia (266). En los pacientes que finalmente requieran de intubación y conexión a ventilación mecánica, el manejo actual con un uso más precoz de VAFO y la estrategia de minimizar el volumen tidal administrado en VAFO, se asocia a un aumento en la SL-DBP 2-3 en nuestra población.

Otro objetivo en el que debemos seguir trabajando es en reducir las morbilidades que se asocian a un aumento en la necesidad de VM pasados los primeros 3ddv, especialmente la incidencia de sepsis nosocomial y a la enterocolitis necrotizante

Desde Marzo de 2018 contamos en nuestro centro con una unidad de nutrición personalizada donde se almacena leche donada por madres de niños prematuros ingresados en nuestro centro. Esta leche es clasificada por edad gestacional y días desde el nacimiento de forma que nos permite administrar a nuestros pacientes la leche más ajustada a sus necesidades hasta que se consigue la alimentación de forma completa con la leche de su madre. Se analiza además las características nutricionales de la leche de forma que podemos proporcionar una fortificación individualizada en cada paciente. La alimentación con leche materna exclusiva en todos nuestros pacientes nos permite un avance más rápido de los aportes enterales, con una mejor tolerancia digestiva con lo que esperamos reducir tanto la incidencia de enterocolitis como de sepsis asociada a catéter al reducir el tiempo de permanencia de los mismos ya que se reduce la necesidad de nutrición parenteral. Por otro lado, la alimentación con leche materna, comparada con leche de fórmula ha demostrado reducir el riesgo de desarrollar DBP (267), que aún siendo más evidente con el uso de leche materna fresca, la leche donada pasteurizada es también superior a la fórmula

artificial (93). Además, un escaso aporte calórico es un factor de riesgo de desarrollar DBP (268) por lo que el optimizar la nutrición de nuestros pacientes favoreciendo y potenciando un adecuado crecimiento es también un factor clave que mejora su evolución y pronóstico a largo plazo.



FORTALEZAS Y
LIMITACIONES

8 FORTALEZAS Y LIMITACIONES

La principal aportación de esta Tesis Doctoral al conocimiento actual sobre la Displasia Broncopulmonar es la constatación de los beneficios derivados de la instauración en la práctica clínica habitual de estrategias y modalidades ventilatorias encaminadas a disminuir el daño inducido por el respirador, mostrando una reducción tanto en la incidencia como en la severidad de los casos de Displasia Broncopulmonar en el paciente prematuro.

Por otro lado, la evaluación del impacto de los factores de riesgo sobre el desarrollo de DBP en nuestra población nos permite identificar áreas de mejora así como grupos de riesgo en los que debemos seguir esforzándonos e investigar nuevas estrategias o terapias individualizadas con el objetivo disminuir la morbimortalidad de estos pacientes.

En cuanto a las limitaciones de este estudio la principal es que se trata de un estudio observacional, donde se comparan dos periodos con una diferencia de 3 años donde es difícil establecer el papel causal de las distintas intervenciones en la evolución respiratoria dado que se han podido introducir otras modificaciones durante el periodo de estudio. Pese al ajuste de las distintas variables por los factores de confusión este hecho continua siendo una importante limitación a tener en cuenta.

Por otro lado, consideramos que es fundamental la realización de este tipo de estudios cuando se introducen nuevas estrategias o tratamientos en la practica clínica ya que aunque estas hayan probado ya su eficacia en ensayos clínicos controlados, nos permiten analizar el impacto de su implantación en cada centro, con las características propias de cada unidad y población. La evaluación minuciosa y crítica de nuestras intervenciones es imprescindible para mejorar la calidad en la asistencia que brindamos a nuestros pacientes.

CONCLUSIONES

9 CONCLUSIONES.

1. Las modificaciones introducidas en nuestra unidad en el manejo respiratorio del recién nacido prematuro se asocian a un aumento en la supervivencia libre de Displasia Broncopulmonar tipo 2-3 al comparar el periodo previo a la introducción de los cambios 2012-13 con el periodo posterior 2016-17.
2. Tras la introducción de las modificaciones en el manejo respiratorio se objetiva una reducción la necesidad de ventilación mecánica invasiva en los pacientes con más de 26 semanas de gestación al nacimiento.
3. En los pacientes que precisan ventilación mecánica en los primeros 3 días tras el nacimiento se evidencia también un aumento en la Supervivencia libre de DBP tipo 2-3 en el segundo periodo, lo que traduce un efecto positivo en la reducción del daño pulmonar con los cambios en la estrategia de manejo en ventilación mecánica.
4. Encontramos una menor tendencia al desarrollo de Displasia Broncopulmonar tipo 3 en el segundo periodo en los menores de 29 semanas de gestación al nacimiento.
5. Confirmamos la asociación descrita en la literatura de los factores de riesgo asociados al desarrollo de muerte o Displasia Broncopulmonar en nuestra población:
 - a. Constatamos el importante papel de la edad gestacional en la morbimortalidad del paciente prematuro, con mayor impacto en los menores de 26 semanas.
 - b. El supuesto papel protector de la coriamnionitis histológica sobre la morbilidad respiratoria inicial.
 - c. El importante impacto de la exposición a ventilación mecánica, especialmente en las primeras horas desde el nacimiento sobre el desarrollo de Displasia Broncopulmonar.

- d. La relación entre la bacteriemia/sepsis nosocomial con una mayor exposición a Ventilación mecánica.
 - e. La asociación entre la presencia de Ductus arterioso persistente con repercusión hemodinámica y el desarrollo de Displasia Broncopulmonar.
6. Hemos encontrando también algunas peculiaridades en nuestra población:
- a. El efecto beneficioso del tratamiento con corticoides prenatales en disminuir la mortalidad y morbilidad respiratoria inicial se produce únicamente en pacientes varones.
 - b. Un aumento del riesgo de desarrollar Displasia Broncopulmonar tipo 2 en los pacientes que han recibido un ciclo completo de corticoides prenatales por encima de las 26 semanas de gestación en varones.
 - c. En los pacientes varones con edad gestacional menor de 26 semanas el tratamiento con corticoides prenatales se asocia a una menor incidencia de Displasia Broncopulmonar tipo 2.
 - d. Una mayor morbilidad respiratoria inicial y mortalidad en los pacientes de sexo varón únicamente en ausencia de tratamiento con corticoides prenatales.
 - e. Una asociación entre la patología vascular de la placenta y el desarrollo de Displasia Broncopulmonar únicamente en varones.
7. En nuestra población objetivamos una buena correlación entre el diagnóstico y graduación de severidad de Displasia Broncopulmonar según la definición de consenso actual y la morbilidad respiratoria a los 2 años de edad postmenstrual.

ÍNDICE DE
ILUSTRACIONES

10 Índice de Ilustraciones.

Ilustración 1 Parto prematuros en EEUU 1990-2008	27
Ilustración 2 Supervivencia al alta por semanas de EG y año.....	27
Ilustración 3 Morbilidades por edad Gestacional y año.	28
Ilustración 4 Estadíos del desarrollo pulmonar.	29
Ilustración 5. Patogénesis de la lesión pulmonar.....	29
Ilustración 6. Fenotipos de DBP.	30
Ilustración 7 Definición de Displasia Broncopulmonar.	31
Ilustración 8 Adaptado de Fisiopatología DBP.....	32
Ilustración 9 Incidencia mundial de prematuridad.....	34
Ilustración 10 Factores implicados en el parto pretérmino.	35
Ilustración 11 Progesterona y Cerclaje cervical en la prevención del parto pretérmino.....	36
Ilustración 12 Paralelismo entre el desarrollo placentario y pulmonar:.....	39
Ilustración 13 Frecuencia de corioamnionitis por edad gestacional. Modificado de Russell P, Inflammatory lesions of the human placenta I, The American Journal of Diagnostic Gynecology and Obstetrics 1979; 1: 127-137	40
Ilustración 14 Curva presión-Volumen	52
Ilustración 15. Indicaciones de tratamiento de rescate con VAFO antes y después de 2014..	55
Ilustración 16 Parámetros iniciales en VAFO.	55
Ilustración 17 Esquema de factores perinatales y exposiciones durante los primeros años de vida que afectan al desarrollo y función pulmonar.....	62

Ilustración 18. Evolución longitudinal de la función pulmonar en pacientes con DBP.....	65
Ilustración 19 Representación esquemática de los cambios introducidos en el manejo respiratorio del paciente prematuro.	66
Ilustración 20: Distribución del numero de pacientes menores de 32 semanas por año	91
Ilustración 21: Distribución por sexo y año.	92
Ilustración 22: Distribución por grupos de edad gestacional y año	92
Ilustración 23. Edad Gestacional (EG) por año	92
Ilustración 24. Distribución tratamiento con corticoides por año.....	93
Ilustración 25 Distribución del porcentaje de tratamiento con Sulfato de magnesio por año. .	93
Ilustración 26: Distribución causa desencadenante del parto por año	94
Ilustración 27. Distribución Histología de placenta por año.....	94
Ilustración 28: Porcentaje de pacientes intubados en paritorio por año	95
Ilustración 29 Exposición a VM durante su hospitalización por año.	95
Ilustración 30 Soporte respiratorio al tercer día de vida por año.	96
Ilustración 31. Horas de VM en los primeros 3 días desde el nacimiento por año.....	96
Ilustración 32. Horas de VM pasados los primeros 3 días desde el nacimiento por año.	97
Ilustración 33. Horas totales de VM durante la hospitalización por año.	97
Ilustración 34 Administración de surfactante por año	¡Error! Marcador no definido.
Ilustración 35 Técnica de administración de surfactante por año.	98
Ilustración 36 Técnica de Administración de surfactante en menor de 26 semanas.	99

Ilustración 37. Técnica de administración de surfactante en pacientes de 26 a 29 semanas de Gestación.....	99
Ilustración 38 Técnica de administración de surfactante en pacientes de 29 a 32 semanas de Gestación.....	99
Ilustración 39 Ventilación no invasiva por año.....	100
Ilustración 40: Incidencia sepsis nosocomial por año.....	100
Ilustración 41 Incidencia DAP por año.....	101
Ilustración 42: Incidencia de enterocolitis quirúrgica por año.	101
Ilustración 43 Administración de inotrópicos durante su hospitalización por año.	102
Ilustración 44. Administración de corticoides como tratamiento de DBP por año.	102
Ilustración 45 Administración de óxido Nítrico por año.	102
Ilustración 46 Diagnóstico de DBP a las 36 semanas de EPM.	104
Ilustración 47 Mortalidad al alta hospitalaria.	104
Ilustración 48. Diagnóstico de DBP en menores de 26 semanas por año.	105
Ilustración 49. Diagnóstico de DBP en pacientes de 26 a 29 semanas por año.	105
Ilustración 50 . Diagnóstico de DBP en pacientes de 29 a 32 semanas por año.	106
Ilustración 51. Mortalidad por grupo de edad gestacional y año.	106
Ilustración 52. Supervivencia libre de DBP durante los años de estudio.....	107
Ilustración 53. Supervivencia libre de DBP por años de estudio y grupos de edad gestacional.	107
Ilustración 54 Exposición a VM por Edad Gestacional en semanas.	108

Ilustración 55 Exposición a VM por EG en grupos.....	109
Ilustración 56. Administración de surfactante por Edad Gestacional en semanas.....	110
Ilustración 57: Mortalidad por edad gestacional en semanas.	111
Ilustración 58 Situación a las 36 semanas de EPM por EG en semanas.	112
Ilustración 59 Situación a las 36 semanas de EPM por EG y corticoides prenatales.....	112
Ilustración 60. SL-DBP 2-3 por Edad Gestacional (EG) en semanas.	113
<i>Ilustración 61</i> SL-DBP 2-3 por EG y Corticoides prenatales	114
Ilustración 62. Supervivencia libre de DBP tipo 3 por EG.	114
Ilustración 63 SL-DBP 3 por EG y corticoides prenatales.	115
Ilustración 64 Tabla SLD por exposición a VM y semanas de EG.....	116
Ilustración 65 Supervivencia libre de afectación neurológica ecográfica al alta por EG.....	117
Ilustración 66. Afectación neurológica ecográfica en supervivientes por EG.	117
Ilustración 67. Supervivencia con escala de Neurodesarrollo normal a los 2 años (Brunet -Lézine > 85).....	117
<i>Ilustración 68</i> Tratamiento con corticoides prenatales por EG en semanas.....	118
Ilustración 69: Efecto de los corticoides prenatales sobre la mortalidad en función del sexo.	120
Ilustración 70. Efecto de los corticoides prenatales sobre la mortalidad por grupos de Eg y sexo.	121
Ilustración 71 DBP 2-3 en supervivientes mujeres en función del tratamiento con corticoides prenatales	121

Ilustración 72. DBP 2-3 en supervivientes varones en función del tratamiento con corticoides prenatales.....	122
Ilustración 73. SL-DBP 2-3 en varones por EG y corticoides prenatales.	125
Ilustración 74. SL-DBP 2-3 en mujeres por EG y corticoides prenatales.....	125
Ilustración 75 Efecto de los corticoides prenatales sobre la morbilidad neurológica.....	128
Ilustración 76. Efecto de los corticoides sobre la SL de afectación neurológica ecográfica en varones.....	128
Ilustración 77. Efecto de los corticoides sobre la SL de afectación neurológica ecográfica en mujeres.....	129
Ilustración 78. Efecto de los corticoides en la Supervivencia con Puntuación en escala de B-L mayor de 85 en varones.	129
Ilustración 79 Efecto de los corticoides en la Supervivencia con Puntuación en escala de B-L mayor de 85 en mujeres.....	130
Ilustración 80. Representación del efecto ajustado de los corticoides prenatales en varones.	130
Ilustración 81- Representación ajustada del efecto de los corticoides en mujeres.	131
Ilustración 82. Efecto del sexo sobre la necesidad de VM en los primeros 3ddv.	131
Ilustración 83. Necesidad de VM durante la hospitalización en función del sexo y tratamiento con corticoides prenatales.	132
Ilustración 84. Efecto del sexo sobre la mortalidad.	133
Ilustración 85. SL-DBP 2-3 por Sexo.	134
Ilustración 86. SL-DBP 3-3 por sexo estratificado por tratamiento con corticoides prenatales	134
Ilustración 87 Histología de placenta por grupos de edad gestacional	136

Ilustración 88 Histología de placenta por EG en semanas	136
Ilustración 89 Relación entre la causa de parto vascular vs infecciosa,.....	137
Ilustración 90 Causa de parto en los casos de Histología placentaria normal.....	137
Ilustración 91. Porcentaje de aislamientos microbiológicos positivos por histología de placenta.	138
Ilustración 92. Porcentaje de parto precipitado (ingreso menor de 24 horas) por Histología de placenta.	138
Ilustración 93. Comparativa Histología placentaria patológica y tratamiento con corticoides prenatales.	139
Ilustración 94. Causa de parto por tratamiento con corticoides prenatales.	140
Ilustración 95; Exposición a VM en los primeros e días por Histología de placenta.	141
Ilustración 96. Efecto de la histología de placenta sobre la necesidad de surfactante.	142
Ilustración 97: Supervivencia libre de afectación neurológica por Histología de placenta	144
Ilustración 98: Afectación neurológica en supervivientes por Histología de placenta.	144
Ilustración 100. Representación esquemática del impacto ajustado de los factores prenatales en la SLD	145
Ilustración 101. Representación esquemática del impacto ajustado de los factores prenatales en la SLD en mujeres.	146
Ilustración 102. Representación esquemática del impacto ajustado de los factores prenatales en la SLD en varones.....	146
Ilustración 103. Curva ROC modelo predictivo de factores prenatales sobre la mortalidad...	147
Ilustración 104. Representación esquemática del efecto ajustado de los factores prenatales sobre la mortalidad,.....	147

Ilustración 105. Curva COR modelo predictivo factores prenatales sobre el diagnóstico de DBP 2-3 en supervivientes.	148
Ilustración 106. Representación esquemática del efecto ajustado de los factores prenatales sobre el diagnóstico de DBP 2-3 en supervivientes.....	148
Ilustración 107: Relación entre la Exposición a VM y la mortalidad.....	150
Ilustración 108. Mortalidad por exposición a VM en varones y mujeres.....	150
Ilustración 109. DBP en función de la exposición a VM en varones y mujeres.	151
Ilustración 110. Exposición a VM según Diagnóstico de DBP a las 36 semanas de EPM.....	151
Ilustración 111. DBP en supervivientes por exposición a VM	152
Ilustración 112 Efecto no ajustado de la exposición a VM en los primeros 3ddv sobre la SL-DBP estratificado por edad gestacional.....	153
Ilustración 113 Afectación Neurológica ecográfica por exposición a VM.....	154
Ilustración 114. Representación Incidencia de muerte o afectación neurológica ecográfica por Exposición a VM e Histología de placenta.	155
Ilustración 115. Efecto no ajustado de la exposición a VM sobre la afectación ecográfica en supervivientes en función de la histología placentaria	155
Ilustración 116. Representación afectación neurológica ecográfica en supervivientes por Histología de placenta en función de exposición a VM.	156
Ilustración 117. Incidencia de sepsis nosocomial por exposición a VM en los primeros 3 ddv.157	
Ilustración 118 Incidencia de sepsis nosocomial por exposición a VM durante la Hospitalización.....	157
Ilustración 119: Efecto crudo de la sepsis sobre la muerte o DBP en función de la Exposición a VM.....	159

Ilustración 120 Curva COR modelo predictivo SLD.....	162
Ilustración 121. Representación esquemática de los factores de riesgo postnatales ajustados relacionados con el desarrollo de muerte o DBP 2-3.....	163
Ilustración 122. Curva ROC modelo predictivo de mortalidad pasados los 3ddv.....	163
Ilustración 123: Representación esquemática de los factores de riesgo postnatales ajustados de muerte pasados los 3ddv.	164
Ilustración 124. Curva COR DBP2-3 es supervivientes.....	164
Ilustración 125. Representación esquemática factores de riesgo ajustados relacionados con DBP 2-3 en supervivientes.....	165
Ilustración 126: Comparativa EG entre los 2 periodos 2012-13 vs 2016-17).....	166
Ilustración 127. Comparativa incidencia tratamiento con ciclo completo de corticoides y sexo en los dos periodos de estudio.....	167
Ilustración 128. Comparativa Histología de placenta en los 2 periodos de estudio.	167
Ilustración 129: Representación gráfica dela comparativa de la incidencia de los factores de riesgo postnatales entre los 2 periodos.....	168
Ilustración 130: Comparativa incidencia intubación en paritorio entre los 2 periodos (2012-13 vs 2016-17).....	169
Ilustración 131 Intubación en paritorio durante el periodo de estudio.	170
Ilustración 132 Administración de sulfato de magnesio durante el periodo de estudio.	170
Ilustración 133: Comparativa soporte respiratorio requerido en las 2 primeras horas desde el nacimiento entre los 2 periodos (2012-13 vs 2016-17).....	171
Ilustración 134. Comparativa administración de surfactante entre los dos periodos (2012-13 vs 2016-17).....	171

Ilustración 135. Comparativa soporte respiratorio a los 3ddv por año	172
Ilustración 136: Comparativa soporte respiratorio a los 3ddv entre los 2 periodos.....	173
Ilustración 137. Comparativa porcentaje de pacientes en VAFO a los 3 días del nacimiento por año.	173
Ilustración 138. Comparativa diferencias en el uso de VMNIs.	174
Ilustración 139. Comparativa uso de corticoides postnatales.	175
Ilustración 140: Comparativa Edad (semanas) de la administración de corticoides postnatales entre los 2 periodos,.....	176
Ilustración 141 Comparativa uso de óxido nítrico entre los 2 periodos.	177
Ilustración 142: Comparativa uso de fármacos inotrópicos durante el periodo de estudio....	177
Ilustración 143. Comparativa exposición a VM entre los 2 periodos.	178
Ilustración 144. Comparativa porcentaje de pacientes que precisan VM pasados los 3ddv entre los 2 periodos.....	179
Ilustración 145. Comparativa Exposición a VM entre los 2 periodos estratificado por edad gestacional.....	180
Ilustración 146. Comparativa duración de la VM invasiva (horas) entre los 2 periodos.	181
Ilustración 147: Comparativa incidencia de neumotórax entre los 2 periodos.....	181
Ilustración 148. Comparativa SL-DBP 2-3 durante el periodo de estudio.	182
Ilustración 149. Supervivencia libre de DBP 2-3 en los 2 periodos estratificado por grupos de EG	183
Ilustración 150. Comparativa SL-DBP 2-3 entre los 2 periodos en función de la exposición a VM.....	184

Ilustración 151. Comparativa SL-DBP 2-3 en los pacientes en VAFO a los 3ddv entre los 2 periodos.	184
Ilustración 152. Mortalidad por año.	185
Ilustración 153. Comparativa mortalidad entre los 2 periodos	186
. Ilustración 154. Causas de éxitus en el periodo de estudio.	186
Ilustración 155. Comparativa causas de éxitus entre los 2 periodos)	186
Ilustración 156. Comparativa edad en el momento del éxitus entre los 2 periodos.	186
Ilustración 157. Diagnóstico de DBP a las 36 semanas de EPM.....	187
Ilustración 158. Comparativa Diagnóstico de DBP en supervivientes entre los 2 periodos; Error!	
Marcador no definido.	
Ilustración 159 . Comparativa diagnóstico de DBP 2-3 en supervivientes entre los 2 periodos.	188
Ilustración 160. Comparativa diagnóstico de DBP 2-3 en supervivientes por grupos de edad gestacional entre los 2 periodos	188
Ilustración 161 Comparativa diagnóstico DBP a las 36 semanas de EPM estratificado por edad gestacional	189
Ilustración 162. Comparativa SL-DBP 3 y DBP 3 en supervivientes entre los 2 periodos.....	190
Ilustración 163. Comparativa afectación neurológica ecográfica al alta entre los 2 periodos.	191
Ilustración 164. Correlación Diagnóstico de DBP y Ingreso por causa respiratoria en los primeros 2 años.	192
Ilustración 165. Correlación diagnóstico de DBP y Ingreso de pausas respiratoria (diferencias entre 0-1 y 2-3).....	193

Ilustración 166. Comparativa del porcentaje de pacientes que precisa tratamiento de base a los 2 años entre los pacientes con DBP 0-1 versus DBP 2-3.....	193
Ilustración 167: Comparativa necesidad de tratamiento de base a los 2 años según el diagnóstico de DBP (diferencias significativas entre DBP 0 y 1 con DBP 3).....	194
Ilustración 168. Relación entre ecografía cerebral patológica y test de neurodesarrollo alterado.	195
Ilustración 169: Ecografía cerebral patológica por diagnóstico de DBP.	195
Ilustración 170. Incidencia test de neurodesarrollo alterado por diagnóstico de DBP.....	196
Ilustración 171. Test de neurodesarrollo alterado a los dos años por diagnóstico de DBP. Diferencias significativas entre DBP 0 y 1 y DBP 2-3	196
Ilustración 172 Test de neurodesarrollo alterado a los 2 años por Ecografía cerebral patológica y Diagnóstico de DBP 2-3.....	196
Ilustración 173. Teoría de la U invertida como guía del riesgo beneficio del tratamiento con corticoides	231

**ÍNDICE DE
TABLAS**

11 Índice de tablas.

Tabla 1 Medidas de prevención secundaria que han demostrado eficacia en la prevención del parto prematuro.....	35
Tabla 2 Clasificación de la Histología placentaria.	81
Tabla 3. Comparación variables cuantitativas por año.	103
Tabla 4. Exposición a VM en los primeros 3ddv por Histología de Placenta.	109
Tabla 5 Exposición a VM durante la Hospitalización por Histología de placenta.	109
Tabla 6 Efecto de la edad gestacional en semanas sobre la supervivencia.	110
Tabla 7. Efecto de la edad gestacional sobre la DBP 2-3.....	111
Tabla 8. Efecto de la edad gestacional sobre DBP 0-1.	111
Tabla 9. Efecto ajustado de los corticoides prenatales sobre la morbilidad respiratoria inicial.	118
Tabla 10. Efecto ajustado de los corticoides prenatales sobre la necesidad de VM durante la hospitalización.	119
Tabla 11. Efecto ajustado de los corticoides prenatales sobre la intubación en paritorio.....	119
Tabla 12. Efecto ajustado de los corticoides prenatales sobre la necesidad de surfactante y VM en los primeros 3 días de edad	119
Tabla 13 Efecto ajustado de los corticoides prenatales sobre la supervivencia.....	120
Tabla 14. Efecto ajustado de los corticoides prenatales sobre la mortalidad estratificado en grupos de EG y sexo.....	120

Tabla 15. Efecto ajustado de los corticoides prenatales sobre la incidencia de DBP moderada-severa en supervivientes.	122
Tabla 16. Efecto ajustado de los corticoides prenatales sobre la incidencia de DBP 3 en supervivientes	122
Tabla 17. Efecto ajustado de los corticoides prenatales sobre la incidencia de DBP moderada en supervivientes.	123
Tabla 18. Efecto ajustado de los corticoides prenatales sobre la SLD en el menor de 26 semanas.	123
Tabla 19. Efecto de los corticoides prenatales sobre la SLD 3 en el menor de 26 semanas. ..	124
Tabla 20. Efecto ajustado de los corticoides prenatales en los pacientes de 29 a 31+6 semanas.	124
Tabla 21 Efecto ajustado de los corticoides prenatales sobre la SLD 2-3 en los pacientes de 26 a 29 semana.	124
Tabla 22. Efecto no ajustado de los corticoides en varones de 26 a 29 semanas.	125
Tabla 23. Efecto no ajustado de los corticoides en mujeres de 26 a 29 semanas.	125
Tabla 24. Efecto de los corticoides prenatales en la SL-DBP 2-3 en los pacientes de 26 a 29 semanas en función de la histología placentaria.	126
Tabla 25. Efecto ajustado de los corticoides sobre la SL de afectación neurológica ecográfica en varones.	128
Tabla 26 Efecto ajustado de los corticoides sobre la SL de afectación neurológica ecográfica en mujeres	129
Tabla 27. Efecto ajustado del sexo sobre la necesidad de VM durante la hospitalización.	132
Tabla 28. Efecto ajustado del sexo sobre la necesidad de surfactante.	132

Tabla 29. VM durante Hospitalización por sexo y EG en grupos.,.....	132
Tabla 30. Efecto ajustado del sexo sobre la mortalidad.	133
Tabla 31. Efecto del sexo sobre la incidencia de DBP en supervivientes.	133
Tabla 32- Efecto ajustado del sexo sobre la SL-DBP 2-3.	134
Tabla 33 Hallazgos encontrados en la Histología de placenta.	135
Tabla 34. Histología de placenta por corticoides prenatales.....	139
Tabla 35. Efecto ajustado de la histología de placenta sobre la mortalidad.....	142
Tabla 36. Efecto ajustado de la Histología de placenta sobre la DBP.....	142
Tabla 37. Efecto de la exposición a VM en los primeros 3ddv sobre la mortalidad.	149
Tabla 38. Efecto ajustado de la exposición a VM sobre el desarrollo de DBP.....	151
Tabla 39. Efecto ajustado de la exposición a VM sobre la Muerte o DBP.....	152
Tabla 40. Efecto ajustado de la exposición a VM sobre la muerte o DBP.....	153
Tabla 41- Muerte o afectación neurológica ecográfica por exposición a VM. ¡Error! Marcador no definido.	
Tabla 42. Efecto ajustado de la Exposición a VM sobre el desarrollo de muerte o afectación neurológica ecográfica en función de la histología placentaria.	154
Tabla 43. Efecto ajustado de la exposición a VM sobre la afectación neurológica ecográfica en supervivientes.....	156
Tabla 44: Efecto ajustado de la bacteriemia/sepsis nosocomial sobre la Incidencia de Muerte o DBP.....	158
Tabla 45: Comparativa de la incidencia de los factores de riesgo prenatales entre el periodo 2012-13 y 2016-17	166

Tabla 46. Comparativa incidencia de factores de riesgo postnatales entre 2013-13 y 2016-17.	168
Tabla 47. Comparativa de la estrategia de manejo respiratorio entre los dos periodos (2012-13 vs 2016-17)	169
Tabla 48. Dosis media surfactante por grupo de edad gestacional entre los 2 periodos,	171
Tabla 49 Comparativa del tratamiento con las distintas pautas de corticoides postnatales utilizadas	176
Tabla 50. Comparativa cruda de la Exposición a VM entre los 2 periodos, * solo pacientes expuestos a VM	179
Tabla 51. Comparativa ajustada de la exposición a VM entre los 2 periodos, * Ajustado además por sepsis nosocomial, DAP y NEC.....	179
Tabla 52 Efecto ajustado del segundo periodo sobre la exposición a VM estratificado por grupos de edad gestacional.	180
Tabla 53 Efecto ajustado del segundo periodo sobre la SL-DBP 2-3 estratificado por grupos de edad gestacional.	183
Tabla 54. Comparativa ajustada de la SL-DBP 2-3 entre los 2 periodos.	184
Tabla 55 Comparativa diagnóstico DBP a las 36 semanas de EPM estratificado por edad gestacional	189
Tabla 56. Comparativa periodos de SLD grado 3 y DBP grado 3 en supervivientes por grupos de edad gestacional.....	190

BIBLIOGRAFIA

12 Bibliografía.

1. Goldenberg RL, Culhane JF, Iams JD, Romero R. Epidemiology and causes of preterm birth. *Lancet*. 2008;371(9606):75-84.
2. 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. *JAMA*. 2015;314(10):1039-51.
3. Capasso L, Vento G, Loddo C, Tirone C, Iavarone F, Raimondi F, et al. Oxidative Stress and Bronchopulmonary Dysplasia: Evidences From Microbiomics, Metabolomics, and Proteomics. *Front Pediatr*. 2019;7:30.
4. Kajekar R. Environmental factors and developmental outcomes in the lung. *Pharmacology & therapeutics*. 2007;114(2):129-45.
5. Speer CP. Inflammation and bronchopulmonary dysplasia: a continuing story. *Seminars in fetal & neonatal medicine*. 2006;11(5):354-62.
6. Abman SH, Bancalari E, Jobe A. The Evolution of Bronchopulmonary Dysplasia after 50 Years. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2017;195(4):421-4.
7. Bui CB, Pang MA, Sehgal A, Theda C, Lao JC, Berger PJ, et al. Pulmonary hypertension associated with bronchopulmonary dysplasia in preterm infants. *Journal of reproductive immunology*. 2017;124:21-9.
8. Sanchez Luna M, Moreno Hernando J, Botet Mussons F, Fernandez Lorenzo JR, Herranz Carrillo G, Rite Gracia S, et al. [Bronchopulmonary dysplasia: definitions and classifications]. *An Pediatr (Barc)*. 2013;79(4):262 e1-6.
9. Jobe AH, Bancalari E. Bronchopulmonary dysplasia. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2001;163(7):1723-9.
10. Hines D, Modi N, Lee SK, Isayama T, Sjors G, Gagliardi L, et al. Scoping review shows wide variation in the definitions of bronchopulmonary dysplasia in preterm infants and calls for a consensus. *Acta Paediatr*. 2017;106(3):366-74.
11. Hjalmarson O, Sandberg KL. Lung function at term reflects severity of bronchopulmonary dysplasia. *The Journal of pediatrics*. 2005;146(1):86-90.
12. Short EJ, Kirchner HL, Asaad GR, Fulton SE, Lewis BA, Klein N, et al. Developmental sequelae in preterm infants having a diagnosis of bronchopulmonary dysplasia: analysis using a severity-based classification system. *Archives of pediatrics & adolescent medicine*. 2007;161(11):1082-7.
13. Higgins RD, Jobe AH, Koso-Thomas M, Bancalari E, Viscardi RM, Hartert TV, et al. Bronchopulmonary Dysplasia: Executive Summary of a Workshop. *The Journal of pediatrics*. 2018.
14. Rite Gracia S, Fernandez Lorenzo JR, Echaniz Urcelay I, Botet Mussons F, Herranz Carrillo G, Moreno Hernando J, et al. [Health care levels and minimum recommendations for neonatal care]. *Anales de pediatria (Barcelona, Spain : 2003)*. 2013;79(1):51.e1-.e11.
15. McEvoy CT, Jain L, Schmidt B, Abman S, Bancalari E, Aschner JL. Bronchopulmonary dysplasia: NHLBI Workshop on the Primary Prevention of Chronic Lung Diseases. *Ann Am Thorac Soc*. 2014;11 Suppl 3:S146-53.

16. Wang H, St Julien KR, Stevenson DK, Hoffmann TJ, Witte JS, Lazzeroni LC, et al. A genome-wide association study (GWAS) for bronchopulmonary dysplasia. *Pediatrics*. 2013;132(2):290-7.
17. Hadchouel A, Durrmeyer X, Bouzigon E, Incitti R, Huusko J, Jarreau PH, et al. Identification of SPOCK2 as a susceptibility gene for bronchopulmonary dysplasia. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2011;184(10):1164-70.
18. Ambalavanan N. Integrated Genomic Analyses in Bronchopulmonary. 2015;166(3):531-7.e13.
19. Laughon MM, Langer JC, Bose CL, Smith PB, Ambalavanan N, Kennedy KA, et al. Prediction of bronchopulmonary dysplasia by postnatal age in extremely premature infants. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2011;183(12):1715-22.
20. Farstad T, Bratlid D, Medbo S, Markestad T, Norwegian Extreme Prematurity Study G. Bronchopulmonary dysplasia - prevalence, severity and predictive factors in a national cohort of extremely premature infants. *Acta Paediatr*. 2011;100(1):53-8.
21. Eriksson L, Haglund B, Odland V, Altman M, Ewald U, Kieler H. Perinatal conditions related to growth restriction and inflammation are associated with an increased risk of bronchopulmonary dysplasia. *Acta Paediatr*. 2015;104(3):259-63.
22. Keller RL, Feng R, DeMauro SB, Ferkol T, Hardie W, Rogers EE, et al. Bronchopulmonary Dysplasia and Perinatal Characteristics Predict 1-Year Respiratory Outcomes in Newborns Born at Extremely Low Gestational Age: A Prospective Cohort Study. *The Journal of pediatrics*. 2017;187:89-97 e3.
23. Morrow LA, Wagner BD, Ingram DA, Poindexter BB, Schibler K, Cotten CM, et al. Antenatal Determinants of Bronchopulmonary Dysplasia and Late Respiratory Disease in Preterm Infants. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2017;196(3):364-74.
24. Effect of corticosteroids for fetal maturation on perinatal outcomes. NIH consensus statement. 1994;12(2):1-24.
25. Roberts D, Brown J, Medley N, Dalziel SR. Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;3:Cd004454.
26. Park CK, Isayama T, McDonald SD. Antenatal Corticosteroid Therapy Before 24 Weeks of Gestation: A Systematic Review and Meta-analysis. *Obstetrics and gynecology*. 2016;127(4):715-25.
27. Doyle LW, Crowther CA, Middleton P, Marret S, Rouse D. Magnesium sulphate for women at risk of preterm birth for neuroprotection of the fetus. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009(1):Cd004661.
28. Byrne TJ. A "cure" for preeclampsia: Improving neonatal outcomes by overcoming excess fetal placental vascular resistance. *Med Hypotheses*. 2015;85(3):311-9.
29. Taglauer E, Abman SH, Keller RL. Recent advances in antenatal factors predisposing to bronchopulmonary dysplasia. *Semin Perinatol*. 2018;42(7):413-24.
30. Poindexter BB, Martin CR. Impact of nutrition on bronchopulmonary dysplasia. *Clinics in perinatology*. 2015;42(4):797-806.
31. Eriksson L, Haglund B, Odland V, Altman M, Ewald U, Kieler H. Perinatal conditions related to growth restriction and inflammation are associated with an increased risk of bronchopulmonary dysplasia. *Acta Paediatrica*. 2015;104(3):259-63.

32. Bose C, Van Marter LJ, Laughon M, O'Shea TM, Allred EN, Karna P, et al. Fetal growth restriction and chronic lung disease among infants born before the 28th week of gestation. *Pediatrics*. 2009;124(3):e450-e8.
33. Check J, Gotteiner N, Liu X, Su E, Porta N, Steinhorn R, et al. Fetal growth restriction and pulmonary hypertension in premature infants with bronchopulmonary dysplasia. *Journal of Perinatology*. 2013;33(7):553-7.
34. Hartling L, Liang Y, Lacaze-Masmonteil T. Chorioamnionitis as a risk factor for bronchopulmonary dysplasia: a systematic review and meta-analysis. *Archives of Disease in Childhood-Fetal and Neonatal Edition*. 2012;97(1):F8-F17.
35. Ballard AR, Mallett LH, Pruszynski JE, Cantey JB. Chorioamnionitis and subsequent bronchopulmonary dysplasia in very-low-birth weight infants: a 25-year cohort. *Journal of perinatology : official journal of the California Perinatal Association*. 2016;36(12):1045-8.
36. Kim CJ, Romero R, Chaemsaitong P, Chaiyasit N, Yoon BH, Kim YM. Acute chorioamnionitis and funisitis: definition, pathologic features, and clinical significance. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2015;213(4 Suppl):S29-52.
37. Lapcharoensap W, Kan P, Powers RJ, Shaw GM, Stevenson DK, Gould JB, et al. The relationship of nosocomial infection reduction to changes in neonatal intensive care unit rates of bronchopulmonary dysplasia. *The Journal of pediatrics*. 2017;180:105-9. e1.
38. Novitsky A, Tuttle D, Locke RG, Saiman L, Mackley A, Paul DA. Prolonged early antibiotic use and bronchopulmonary dysplasia in very low birth weight infants. *American journal of perinatology*. 2015;32(01):043-8.
39. D'Angio CT, Ambalavanan N, Carlo WA, McDonald SA, Skogstrand K, Hougaard DM, et al. Blood cytokine profiles associated with distinct patterns of bronchopulmonary dysplasia among extremely low birth weight infants. *The Journal of pediatrics*. 2016;174:45-51. e5.
40. Tullus K, Noack G, Burman L, Nilsson R, Wretling B, Brauner A. Elevated cytokine levels in tracheobronchial aspirate fluids from ventilator treated neonates with bronchopulmonary dysplasia. *European journal of pediatrics*. 1996;155(2):112-6.
41. Berkelhamer SK, Farrow KN. Developmental regulation of antioxidant enzymes and their impact on neonatal lung disease. *Antioxidants & redox signaling*. 2014;21(13):1837-48.
42. Berkelhamer SK, Kim GA, Radder JE, Wedgwood S, Czech L, Steinhorn RH, et al. Developmental differences in hyperoxia-induced oxidative stress and cellular responses in the murine lung. *Free Radical Biology and Medicine*. 2013;61:51-60.
43. Manja V, Lakshminrusimha S, Cook DJ. Oxygen saturation target range for extremely preterm infants: a systematic review and meta-analysis. *JAMA pediatrics*. 2015;169(4):332-40.
44. Jobe AH. Animal Models, Learning Lessons to Prevent and Treat Neonatal Chronic Lung Disease. *Frontiers in medicine*. 2015;2:49.
45. Hernandez LA, Peevy KJ, Moise AA, Parker JC. Chest wall restriction limits high airway pressure-induced lung injury in young rabbits. *Journal of applied physiology*. 1989;66(5):2364-8.
46. Carlton DP, Cummings JJ, Scheerer RG, Poulain FR, Bland RD. Lung overexpansion increases pulmonary microvascular protein permeability in young lambs. *Journal of applied physiology*. 1990;69(2):577-83.
47. Slutsky AS. Lung injury caused by mechanical ventilation. *Chest*. 1999;116(1 Suppl):9S-15S.

48. Keszler M, Sant'Anna G. Mechanical Ventilation and Bronchopulmonary Dysplasia. *Clinics in perinatology*. 2015;42(4):781-96.
49. Tsuchida S, Engelberts D, Peltekova V, Hopkins N, Frndova H, Babyn P, et al. Atelectasis causes alveolar injury in nonatelectatic lung regions. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2006;174(3):279-89.
50. Slutsky AS, Tremblay LN. Multiple system organ failure. Is mechanical ventilation a contributing factor? *American journal of respiratory and critical care medicine*. 1998;157(6 Pt 1):1721-5.
51. Slutsky AS, Ranieri VM. Ventilator-induced lung injury. *The New England journal of medicine*. 2013;369(22):2126-36.
52. Van Marter LJ, Allred EN, Pagano M, Sanoeka U, Parad R, Moore M, et al. Do clinical markers of barotrauma and oxygen toxicity explain interhospital variation in rates of chronic lung disease? The Neonatology Committee for the Developmental Network. *Pediatrics*. 2000;105(6):1194-201.
53. Garcia-Munoz Rodrigo F, Urquia Marti L, Galan Henriquez G, Rivero Rodriguez S, Aloy F, Vento M. Intercenter variability and factors associated with survival without bronchopulmonary dysplasia in extremely preterm newborns. *The journal of maternal-fetal & neonatal medicine : the official journal of the European Association of Perinatal Medicine, the Federation of Asia and Oceania Perinatal Societies, the International Society of Perinatal Obstet*. 2019:1-8.
54. Fischer HS, Buhner C. Avoiding endotracheal ventilation to prevent bronchopulmonary dysplasia: a meta-analysis. *Pediatrics*. 2013;132(5):e1351-60.
55. Schmörlzer GM, Kumar M, Pichler G, Aziz K, O'Reilly M, Cheung PY. Non-invasive versus invasive respiratory support in preterm infants at birth: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2013;347:f5980.
56. Sweet DG, Carnielli V, Greisen G, Hallman M, Ozek E, Plavka R, et al. European consensus guidelines on the management of neonatal respiratory distress syndrome in preterm infants--2013 update. *Neonatology*. 2013;103(4):353-68.
57. Committee on F, Newborn, American Academy of P. Respiratory support in preterm infants at birth. *Pediatrics*. 2014;133(1):171-4.
58. Polin RA, Carlo WA, Newborn CoFa, Pediatrics AAo. Surfactant replacement therapy for preterm and term neonates with respiratory distress. *Pediatrics*. 2014;133(1):156-63.
59. More K, Sakhuja P, Shah PS. Minimally invasive surfactant administration in preterm infants: a meta-narrative review. *JAMA Pediatr*. 2014;168(10):901-8.
60. Verder H, Albertsen P, Ebbesen F, Greisen G, Robertson B, Bertelsen A, et al. Nasal continuous positive airway pressure and early surfactant therapy for respiratory distress syndrome in newborns of less than 30 weeks' gestation. *Pediatrics*. 1999;103(2):E24.
61. Bohlin K, Gudmundsdottir T, Katz-Salamon M, Jonsson B, Blennow M. Implementation of surfactant treatment during continuous positive airway pressure. *Journal of perinatology : official journal of the California Perinatal Association*. 2007;27(7):422-7.
62. Aldana-Aguirre JC, Pinto M, Featherstone RM, Kumar M. Less invasive surfactant administration versus intubation for surfactant delivery in preterm infants with respiratory distress syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2017;102(1):F17-F23.

63. Isayama T, Iwami H, McDonald S, Beyene J. Association of Noninvasive Ventilation Strategies With Mortality and Bronchopulmonary Dysplasia Among Preterm Infants: A Systematic Review and Meta-analysis. *Jama*. 2016;316(6):611-24.
64. Ramos-Navarro C, Sanchez-Luna M, Sanz-Lopez E, Maderuelo-Rodriguez E, Zamora-Flores E. Effectiveness of Synchronized Noninvasive Ventilation to Prevent Intubation in Preterm Infants. *AJP reports*. 2016;6(3):e264-71.
65. E. Márquez CR-N, I. Sanjurjo, B. Herrero, D. Maturana, E. Pardo, M. Sánchez-Luna. MEDIUM-TERM FOLLOW-UP OF PRETERM INFANTS TREATED WITH LESS INVASIVE SURFACTANT TECHNIQUE (LISA). *Journal of Pediatric and Neonatal Individualized Medicine*. 2018;7(2):11-2.
66. Lemyre B, Davis PG, de Paoli AG. Nasal intermittent positive pressure ventilation (NIPPV) versus nasal continuous positive airway pressure (NCPAP) for apnea of prematurity. *Cochrane Database Syst Rev*. 2002(1):CD002272.
67. Meneses J, Bhandari V, Alves JG. Nasal intermittent positive-pressure ventilation vs nasal continuous positive airway pressure for preterm infants with respiratory distress syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Archives of pediatrics & adolescent medicine*. 2012;166(4):372-6.
68. Lemyre B, Davis PG, De Paoli AG, Kirpalani H. Nasal intermittent positive pressure ventilation (NIPPV) versus nasal continuous positive airway pressure (NCPAP) for preterm neonates after extubation. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;9:CD003212.
69. Lemyre B, Davis PG, De Paoli AG, Kirpalani H. Nasal intermittent positive pressure ventilation (NIPPV) versus nasal continuous positive airway pressure (NCPAP) for preterm neonates after extubation. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;2:CD003212.
70. Bancalari E, Claire N. The evidence for non-invasive ventilation in the preterm infant. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2013;98(2):F98-F102.
71. Gizzi C, Papoff P, Giordano I, Massenzi L, Barbara CS, Campelli M, et al. Flow-synchronized nasal intermittent positive pressure ventilation for infants <32 weeks' gestation with respiratory distress syndrome. *Critical care research and practice*. 2012;2012:301818.
72. Gizzi C, Papoff P, Campelli M, Cerasaro C, Agostino R, Moretti C. Surfactant and non invasive ventilation for preterm infants. *Acta bio-medica : Atenei Parmensis*. 2012;83 Suppl 1:24-6.
73. Lemyre B, Laughon M, Bose C, Davis PG. Early nasal intermittent positive pressure ventilation (NIPPV) versus early nasal continuous positive airway pressure (NCPAP) for preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;12:Cd005384.
74. Moretti C PP, Gizzi C, Montecchia F, Giannini L, Fassi C, Midulla, F AR, Sanchez-Luna M. Flow-synchronized nasal intermittent positive pressure ventilation in the preterm infant: development of a project. *J Pediatr Neonat Individual Med*. 2013;2(2):e020211.
75. Moretti C, Gizzi C, Papoff P, Lampariello S, Capoferri M, Calcagnini G, et al. Comparing the effects of nasal synchronized intermittent positive pressure ventilation (nSIPPV) and nasal continuous positive airway pressure (nCPAP) after extubation in very low birth weight infants. *Early Hum Dev*. 1999;56(2-3):167-77.
76. Gizzi C, Montecchia F, Panetta V, Castellano C, Mariani C, Campelli M, et al. Is synchronised NIPPV more effective than NIPPV and NCPAP in treating apnoea of prematurity (AOP)? A randomised cross-over trial. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2015;100(1):F17-23.

77. Gonzalez-Pacheco N, Sanchez-Luna M, Ramos-Navarro C, Navarro-Patino N, de la Blanca AR. Using very high frequencies with very low lung volumes during high-frequency oscillatory ventilation to protect the immature lung. A pilot study. *Journal of perinatology : official journal of the California Perinatal Association*. 2016;36(4):306-10.
78. Greenough A, Dimitriou G, Prendergast M, Milner AD. Synchronized mechanical ventilation for respiratory support in newborn infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008(1):CD000456.
79. Reyes ZC, Claire N, Tauscher MK, D'Ugard C, Vanbuskirk S, Bancalari E. Randomized, controlled trial comparing synchronized intermittent mandatory ventilation and synchronized intermittent mandatory ventilation plus pressure support in preterm infants. *Pediatrics*. 2006;118(4):1409-17.
80. 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;99(2):F158-65.
81. Singh J, Sinha SK, Alsop E, Gupta S, Mishra A, Donn SM. Long term follow-up of very low birthweight infants from a neonatal volume versus pressure mechanical ventilation trial. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2009;94(5):F360-2.
82. McCulloch PR, Forkert PG, Froese AB. Lung volume maintenance prevents lung injury during high frequency oscillatory ventilation in surfactant-deficient rabbits. *The American review of respiratory disease*. 1988;137(5):1185-92.
83. Cools F, Offringa M, Askie LM. Elective high frequency oscillatory ventilation versus conventional ventilation for acute pulmonary dysfunction in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;3:CD000104.
84. 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.
85. Sanchez Luna M, Santos Gonzalez M, Tendillo Cortijo F. High-frequency oscillatory ventilation combined with volume guarantee in a neonatal animal model of respiratory distress syndrome. *Critical care research and practice*. 2013;2013:593915.
86. Mukerji A, Belik J, Sanchez-Luna M. Bringing back the old: time to reevaluate the high-frequency ventilation strategy. *Journal of perinatology : official journal of the California Perinatal Association*. 2014;34(6):464-7.
87. Alpan G, Scheerer R, Bland R, Clyman R. Patent ductus arteriosus increases lung fluid filtration in preterm lambs. *Pediatr Res*. 1991;30(6):616-21.
88. Benitz WE. Patent Ductus Arteriosus in Preterm Infants. *Pediatrics*. 2016;137(1).
89. Stoll BJ, Hansen NI, Bell EF, Shankaran S, Laptook AR, Walsh MC, et al. Neonatal outcomes of extremely preterm infants from the NICHD Neonatal Research Network. *Pediatrics*. 2010;126(3):443-56.
90. Ehrenkranz RA, Das A, Wrage LA, Poindexter BB, Higgins RD, Stoll BJ, et al. Early nutrition mediates the influence of severity of illness on extremely LBW infants. *Pediatric research*. 2011;69(6):522-9.
91. Wemhöner A, Ortner D, Tschirch E, Strasak A, Rüdiger M. Nutrition of preterm infants in relation to bronchopulmonary dysplasia. *BMC pulmonary medicine*. 2011;11(1):7.

92. Dicky O, Ehlinger V, Montjoux N, Gremmo- Féger G, Sizun J, Rozé JC, et al. Policy of feeding very preterm infants with their mother's own fresh expressed milk was associated with a reduced risk of bronchopulmonary dysplasia. *Acta Paediatrica*. 2017.
93. Villamor-Martinez E, Pierro M, Cavallaro G, Mosca F, Kramer BW, Villamor E. Donor Human Milk Protects against Bronchopulmonary Dysplasia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients*. 2018;10(2).
94. Kim LY, McGrath-Morrow SA, Collaco JM. Impact of breast milk on respiratory outcomes in infants with bronchopulmonary dysplasia. *Pediatr Pulmonol*. 2019;54(3):313-8.
95. Kua KP, Lee SW. Systematic review and meta-analysis of clinical outcomes of early caffeine therapy in preterm neonates. *British journal of clinical pharmacology*. 2017;83(1):180-91.
96. Schmidt B, Roberts RS, Davis P, Doyle LW, Barrington KJ, Ohlsson A, et al. Long-term effects of caffeine therapy for apnea of prematurity. *The New England journal of medicine*. 2007;357(19):1893-902.
97. Jing X, Huang YW, Jarzembowski J, Shi Y, Konduri GG, Teng RJ. Caffeine ameliorates hyperoxia-induced lung injury by protecting GCH1 function in neonatal rat pups. *Pediatr Res*. 2017;82(3):483-9.
98. Brattstrom P, Russo C, Ley D, Bruschetti M. High-versus low-dose caffeine in preterm infants: a systematic review and meta-analysis. *Acta Paediatr*. 2019;108(3):401-10.
99. Shenk EE, Bondi DS, Pellerite MM, Sriram S. Evaluation of Timing and Dosing of Caffeine Citrate in Preterm Neonates for the Prevention of Bronchopulmonary Dysplasia. *J Pediatr Pharmacol Ther*. 2018;23(2):139-45.
100. Doyle LW, Ehrenkranz RA, Halliday HL. Early (< 8 days) postnatal corticosteroids for preventing chronic lung disease in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;5:CD001146.
101. Doyle LW, Ehrenkranz RA, Halliday HL. Late (> 7 days) postnatal corticosteroids for chronic lung disease in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;5:CD001145.
102. Doyle LW, Halliday HL, Ehrenkranz RA, Davis PG, Sinclair JC. An update on the impact of postnatal systemic corticosteroids on mortality and cerebral palsy in preterm infants: effect modification by risk of bronchopulmonary dysplasia. *J Pediatr*. 2014;165(6):1258-60.
103. Rademaker KJ, Uiterwaal CS, Groenendaal F, Venema MM, van Bel F, Beek FJ, et al. Neonatal hydrocortisone treatment: neurodevelopmental outcome and MRI at school age in preterm-born children. *The Journal of pediatrics*. 2007;150(4):351-7.
104. Kersbergen KJ, de Vries LS, van Kooij BJ, Isgum I, Rademaker KJ, van Bel F, et al. Hydrocortisone treatment for bronchopulmonary dysplasia and brain volumes in preterm infants. *The Journal of pediatrics*. 2013;163(3):666-71 e1.
105. Benders MJ, Groenendaal F, van Bel F, Ha Vinh R, Dubois J, Lazeyras F, et al. Brain development of the preterm neonate after neonatal hydrocortisone treatment for chronic lung disease. *Pediatr Res*. 2009;66(5):555-9.
106. Renault A, Patkai J, Dassieu G, El Ayoubi M, Canoui-Poitaine F, Durrmeyer X. Hydrocortisone use in ventilated extremely preterm infants decreased bronchopulmonary dysplasia with no effects on neurodevelopment after two years. *Acta Paediatr*. 2016;105(9):1047-55.

107. Zeng L, Tian J, Song F, Li W, Jiang L, Gui G, et al. Corticosteroids for the prevention of bronchopulmonary dysplasia in preterm infants: a network meta-analysis. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2018;103(6):F506-f11.
108. Baud O, Maury L, Lebail F, Ramful D, El Moussawi F, Nicaise C, et al. Effect of early low-dose hydrocortisone on survival without bronchopulmonary dysplasia in extremely preterm infants (PREMILOC): a double-blind, placebo-controlled, multicentre, randomised trial. *Lancet.* 2016.
109. Onland W, De Jaegere AP, Offringa M, van Kaam A. Systemic corticosteroid regimens for prevention of bronchopulmonary dysplasia in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;1:Cd010941.
110. Postnatal use of corticosteroids in Bronchopulmonary dysplasia [Internet]. UpToDate. 2017.
111. Ann R Stark MCE, MD. Prevention of bronchopulmonary dysplasia: Postnatal use of corticosteroids. Uptodate, Richard Martin, MD (Ed). 2017.
112. Prevention of bronchopulmonary dysplasia: Postnatal use of corticosteroids [Internet]. 2018.
113. 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.* 1993;342(8865):193-8.
114. Onland W, Offringa M, Cools F, De Jaegere AP, Rademaker K, Blom H, et al. Systemic Hydrocortisone To Prevent Bronchopulmonary Dysplasia in preterm infants (the SToP-BPD study); a multicenter randomized placebo controlled trial. *BMC pediatrics.* 2011;11:102.
115. Onland W, Cools F, Kroon A, Rademaker K, Merkus MP, Dijk PH, et al. Effect of Hydrocortisone Therapy Initiated 7 to 14 Days After Birth on Mortality or Bronchopulmonary Dysplasia Among Very Preterm Infants Receiving Mechanical Ventilation: A Randomized Clinical Trial. *Jama.* 2019;321(4):354-63.
116. Ramos-Navarro Cea. Hydrocortisone in preterm infants. *Journal of Pediatric and Neonatal Individualized Medicine.* 2017;6(1):12.
117. Hasan SU, Potenziano J, Konduri GG, Perez JA, Van Meurs KP, Walker MW, et al. Effect of Inhaled Nitric Oxide on Survival Without Bronchopulmonary Dysplasia in Preterm Infants: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Pediatr.* 2017;171(11):1081-9.
118. Kugelman A, Reichman B, Chistyakov I, Boyko V, Levitski O, Lerner-Geva L, et al. Postdischarge infant mortality among very low birth weight infants: a population-based study. *Pediatrics.* 2007;120(4):e788-94.
119. Doyle LW, Faber B, Callanan C, Freezer N, Ford GW, Davis NM. Bronchopulmonary dysplasia in very low birth weight subjects and lung function in late adolescence. *Pediatrics.* 2006;118(1):108-13.
120. Hirata K, Nishihara M, Kimura T, Shiraiishi J, Hirano S, Kitajima H, et al. Longitudinal impairment of lung function in school-age children with extremely low birth weights. *Pediatr Pulmonol.* 2017.
121. Sanchez-Solis M, Perez-Fernandez V, Bosch-Gimenez V, Quesada JJ, Garcia-Marcos L. Lung function gain in preterm infants with and without bronchopulmonary dysplasia. *Pediatr Pulmonol.* 2016;51(9):936-42.

122. Strunk T, Currie A, Richmond P, Simmer K, Burgner D. Innate immunity in human newborn infants: prematurity means more than immaturity. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*. 2011;24(1):25-31.
123. O'reilly MA, Marr SH, Yee M, McGrath-Morrow SA, Lawrence BP. Neonatal hyperoxia enhances the inflammatory response in adult mice infected with influenza A virus. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2008;177(10):1103-10.
124. Domm W, Misra RS, O'Reilly MA. Affect of early life oxygen exposure on proper lung development and response to respiratory viral infections. *Frontiers in medicine*. 2015;2.
125. Jobe AHMDP, Kallapur SGMD, Kramer BWMDP. Perinatal Events and Their Influence on Lung Development and Function. In: Bancalari EMD, editor. *Newborn Lung: Neonatology Questions and Controversies, The2012*. p. 57-89.
126. Collaco JM, Aherrera AD, Ryan T, McGrath- Morrow SA. Secondhand smoke exposure in preterm infants with bronchopulmonary dysplasia. *Pediatric pulmonology*. 2014;49(2):173-8.
127. Aukland SM, Rosendahl K, Owens CM, Fosse KR, Eide GE, Halvorsen T. Neonatal bronchopulmonary dysplasia predicts abnormal pulmonary HRCT scans in long-term survivors of extreme preterm birth. *Thorax*. 2009;64(5):405-10.
128. Caskey S, Gough A, Rowan S, Gillespie S, Clarke J, Riley M, et al. Structural and Functional Lung Impairment in Adult Survivors of Bronchopulmonary Dysplasia. *Ann Am Thorac Soc*. 2016;13(8):1262-70.
129. Baraldi E, Filippone M. Chronic lung disease after premature birth. *The New England journal of medicine*. 2007;357(19):1946-55.
130. Moschino L, Stocchero M, Filippone M, Carraro S, Baraldi E. Longitudinal Assessment of Lung Function in BPD Survivors from Birth to Adulthood: The Padova BPD Study. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2018.
131. Kotecha SJ, Watkins WJ, Lowe J, Granell R, Henderson AJ, Kotecha S. Comparison of the Associations of Early-Life Factors on Wheezing Phenotypes in Preterm-Born Children and Term-Born Children. *American journal of epidemiology*. 2019;188(3):527-36.
132. Lovering AT, Elliott JE, Laurie SS, Beasley KM, Gust CE, Mangum TS, et al. Ventilatory and sensory responses in adult survivors of preterm birth and bronchopulmonary dysplasia with reduced exercise capacity. *Ann Am Thorac Soc*. 2014;11(10):1528-37.
133. Welsh L, Kirkby J, Lum S, Odendaal D, Marlow N, Derrick G, et al. The EPICure study: maximal exercise and physical activity in school children born extremely preterm. *Thorax*. 2010;65(2):165-72.
134. Stern DA, Morgan WJ, Wright AL, Guerra S, Martinez FD. Poor airway function in early infancy and lung function by age 22 years: a non-selective longitudinal cohort study. *Lancet*. 2007;370(9589):758-64.
135. Schmidt B, Roberts RS, Davis PG, Doyle LW, Asztalos EV, Opie G, et al. Prediction of Late Death or Disability at Age 5 Years Using a Count of 3 Neonatal Morbidities in Very Low Birth Weight Infants. *The Journal of pediatrics*. 2015;167(5):982-6.e2.
136. Vohr BR, Wright LL, Dusick AM, Mele L, Verter J, Steichen JJ, et al. Neurodevelopmental and functional outcomes of extremely low birth weight infants in the National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network, 1993-1994. *Pediatrics*. 2000;105(6):1216-26.

137. Isayama T, Lee SK, Yang J, Lee D, Daspal S, Dunn M, et al. Revisiting the Definition of Bronchopulmonary Dysplasia: Effect of Changing Panoply of Respiratory Support for Preterm Neonates. *JAMA Pediatr.* 2017.
138. Ehrenkranz RA, Walsh MC, Vohr BR, Jobe AH, Wright LL, Fanaroff AA, et al. Validation of the National Institutes of Health consensus definition of bronchopulmonary dysplasia. *Pediatrics.* 2005;116(6):1353-60.
139. Redline RW. Classification of placental lesions. *American journal of obstetrics and gynecology.* 2015;213(4 Suppl):S21-8.
140. 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. *The Journal of pediatrics.* 1978;92(4):529-34.
141. de Vries LS, Eken P, Dubowitz LM. The spectrum of leukomalacia using cranial ultrasound. *Behav Brain Res.* 1992;49(1):1-6.
142. Ananth CV, Friedman AM, Gyamfi-Bannerman C. Epidemiology of moderate preterm, late preterm and early term delivery. *Clinics in perinatology.* 2013;40(4):601-10.
143. Ingemarsson I. Gender aspects of preterm birth. *BJOG.* 2003;110 Suppl 20:34-8.
144. Zeitlin J, Saurel-Cubizolles MJ, De Mouzon J, Rivera L, Ancel PY, Blondel B, et al. Fetal sex and preterm birth: are males at greater risk? *Hum Reprod.* 2002;17(10):2762-8.
145. Shah PS, Lui K, Sjors G, Mirea L, Reichman B, Adams M, et al. Neonatal Outcomes of Very Low Birth Weight and Very Preterm Neonates: An International Comparison. *The Journal of pediatrics.* 2016;177:144-52 e6.
146. Garcia-Munoz Rodrigo F, Losada Martinez A, Elorza Fernandez MD, Moreno Hernando J, Figueras Aloy J, Vento Torres M. The Burden of Respiratory Disease in Very-Low-Birth-Weight Infants: Changes in Perinatal Care and Outcomes in a Decade in Spain. *Neonatology.* 2017;112(1):30-9.
147. Helenius K, Sjors 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).
148. Travers CP, Carlo WA, McDonald SA, Das A, Bell EF, Ambalavanan N, et al. Mortality and pulmonary outcomes of extremely preterm infants exposed to antenatal corticosteroids. *American journal of obstetrics and gynecology.* 2018;218(1):130.e1-.e13.
149. Malloy MH. Antenatal steroid use and neonatal outcome: United States 2007. *Journal of perinatology : official journal of the California Perinatal Association.* 2012;32(9):722-7.
150. Manktelow BN, Lal MK, Field DJ, Sinha SK. Antenatal corticosteroids and neonatal outcomes according to gestational age: a cohort study. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2010;95(2):F95-8.
151. Rodriguez JS, Zurcher NR, Keenan KE, Bartlett TQ, Nathanielsz PW, Nijland MJ. Prenatal betamethasone exposure has sex specific effects in reversal learning and attention in juvenile baboons. *American journal of obstetrics and gynecology.* 2011;204(6):545 e1-10.
152. Lee JY, Yun HJ, Kim CY, Cho YW, Lee Y, Kim MH. Prenatal exposure to dexamethasone in the mouse induces sex-specific differences in placental gene expression. *Dev Growth Differ.* 2017;59(6):515-25.
153. Caspi E, Schreyer P, Weinraub Z, Lifshitz Y, Goldberg M. Dexamethasone for prevention of respiratory distress syndrome: multiple perinatal factors. *Obstet Gynecol.* 1981;57(1):41-7.

154. Liggins GC, Howie RN. A controlled trial of antepartum glucocorticoid treatment for prevention of the respiratory distress syndrome in premature infants. *Pediatrics*. 1972;50(4):515-25.
155. Roberge S, Lacasse Y, Tapp S, Tremblay Y, Kari A, Liu J, et al. Role of fetal sex in the outcome of antenatal glucocorticoid treatment to prevent respiratory distress syndrome: systematic review and meta-analysis. *J Obstet Gynaecol Can*. 2011;33(3):216-26.
156. Roll C, Kutz P, Buhner C. Sex specific actions of drugs in preterm infants. *Acta Paediatr*. 2018.
157. Ment LR, Vohr BR, Makuch RW, Westerveld M, Katz KH, Schneider KC, et al. Prevention of intraventricular hemorrhage by indomethacin in male preterm infants. *The Journal of pediatrics*. 2004;145(6):832-4.
158. Fowlie PW, Davis PG, McGuire W. Prophylactic intravenous indomethacin for preventing mortality and morbidity in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010(7):CD000174.
159. Mercer JS, Vohr BR, McGrath MM, Padbury JF, Wallach M, Oh W. Delayed cord clamping in very preterm infants reduces the incidence of intraventricular hemorrhage and late-onset sepsis: a randomized, controlled trial. *Pediatrics*. 2006;117(4):1235-42.
160. Willet KE, Jobe AH, Ikegami M, Kovar J, Sly PD. Lung morphometry after repetitive antenatal glucocorticoid treatment in preterm sheep. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2001;163(6):1437-43.
161. Ikegami M, Jobe AH, Yamada T, Seidner S. Relationship between alveolar saturated phosphatidylcholine pool sizes and compliance of preterm rabbit lungs. The effect of maternal corticosteroid treatment. *The American review of respiratory disease*. 1989;139(2):367-9.
162. Massaro D, Massaro GD. Dexamethasone accelerates postnatal alveolar wall thinning and alters wall composition. *Am J Physiol*. 1986;251(2 Pt 2):R218-24.
163. Jobe AH, Polk DH, Ervin MG, Padbury JF, Rebello CM, Ikegami M. Preterm betamethasone treatment of fetal sheep: outcome after term delivery. *J Soc Gynecol Investig*. 1996;3(5):250-8.
164. JOBE AH. Prenatal and Postnatal Steroids and Pulmonary Outcomes. . *The Newborn Lung 3rd Edition Neonatology Questions and Controversies: ELSEVIER*; 2018. p. 335-46.
165. Jung SP, Siegrist B, Wade MR, Anthony CT, Woltering EA. Inhibition of human angiogenesis with heparin and hydrocortisone. *Angiogenesis*. 2001;4(3):175-86.
166. Graf R, Gossrau R, Frank HG. Placental toxicity in rats after administration of synthetic glucocorticoids. A morphological, histochemical and immunohistochemical investigation. *Anatomy and embryology*. 1989;180(2):121-30.
167. Mayhew TM, Wijesekara J, Baker PN, Ong SS. Morphometric evidence that villous development and fetoplacental angiogenesis are compromised by intrauterine growth restriction but not by pre-eclampsia. *Placenta*. 2004;25(10):829-33.
168. Ozmen A, Unek G, Korgun ET. Effect of glucocorticoids on mechanisms of placental angiogenesis. *Placenta*. 2017;52:41-8.
169. Braun T, Challis JR, Newnham JP, Sloboda DM. Early-life glucocorticoid exposure: the hypothalamic-pituitary-adrenal axis, placental function, and long-term disease risk. *Endocrine reviews*. 2013;34(6):885-916.

170. Zurcher NR, Rodriguez JS, Jenkins SL, Keenan K, Bartlett TQ, McDonald TJ, et al. Performance of juvenile baboons on neuropsychological tests assessing associative learning, motivation and attention. *Journal of neuroscience methods*. 2010;188(2):219-25.
171. Alexander N, Rosenlocher F, Stalder T, Linke J, Distler W, Morgner J, et al. Impact of antenatal synthetic glucocorticoid exposure on endocrine stress reactivity in term-born children. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2012;97(10):3538-44.
172. Murphy KE, Willan AR, Hannah ME, Ohlsson A, Kelly EN, Matthews SG, et al. Effect of antenatal corticosteroids on fetal growth and gestational age at birth. *Obstet Gynecol*. 2012;119(5):917-23.
173. Karlsson L, Barbaro M, Ewing E, Gomez-Cabrero D, Lajic S. Epigenetic Alterations Associated With Early Prenatal Dexamethasone Treatment. *Journal of the Endocrine Society*. 2019;3(1):250-63.
174. Kelly BA, Lewandowski AJ, Worton SA, Davis EF, Lazdam M, Francis J, et al. Antenatal glucocorticoid exposure and long-term alterations in aortic function and glucose metabolism. *Pediatrics*. 2012;129(5):e1282-90.
175. Savoy C, Ferro MA, Schmidt LA, Saigal S, Van Lieshout RJ. Prenatal betamethasone exposure and psychopathology risk in extremely low birth weight survivors in the third and fourth decades of life. *Psychoneuroendocrinology*. 2016;74:278-85.
176. Jobe AH, Goldenberg RL. Antenatal corticosteroids: an assessment of anticipated benefits and potential risks. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2018;219(1):62-74.
177. Jobe AH. Neonatal stress and resilience - lasting effects of antenatal corticosteroids (1). *Canadian journal of physiology and pharmacology*. 2019;97(3):155-7.
178. Chisholm KM, Norton ME, Penn AA, Heerema-McKenney A. Classification of Preterm Birth With Placental Correlates. *Pediatric and developmental pathology : the official journal of the Society for Pediatric Pathology and the Paediatric Pathology Society*. 2018;21(6):548-60.
179. Heneau A, Guimiot F, Mohamed D, Rideau Batista Novais A, Alberti C, Baud O, et al. Placental Findings and Effect of Prophylactic Hydrocortisone in Extremely Preterm Infants. *Pediatrics*. 2018;141(2).
180. Chisholm KM, Heerema-McKenney A, Tian L, Rajani AK, Saria S, Koller D, et al. Correlation of preterm infant illness severity with placental histology. *Placenta*. 2016;39:61-9.
181. Pietrasanta C, Pagni L, Merlo D, Acaia B, Consonni D, Ronchi A, et al. Impact of different stages of intrauterine inflammation on outcome of preterm neonates: Gestational age-dependent and -independent effect. *PloS one*. 2019;14(2):e0211484.
182. Watterberg KL, Demers LM, Scott SM, Murphy S. Chorioamnionitis and early lung inflammation in infants in whom bronchopulmonary dysplasia develops. *Pediatrics*. 1996;97(2):210-5.
183. Metcalfe A, Lisonkova S, Sabr Y, Stritzke A, Joseph KS. Neonatal respiratory morbidity following exposure to chorioamnionitis. *BMC pediatrics*. 2017;17(1):128.
184. Kallapur SG, Moss TJ, Ikegami M, Jasman RL, Newnham JP, Jobe AH. Recruited inflammatory cells mediate endotoxin-induced lung maturation in preterm fetal lambs. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2005;172(10):1315-21.
185. Bachurski CJ, Ross GF, Ikegami M, Kramer BW, Jobe AH. Intra-amniotic endotoxin increases pulmonary surfactant proteins and induces SP-B processing in fetal sheep. *American journal of physiology Lung cellular and molecular physiology*. 2001;280(2):L279-85.

186. Jobe AH. Antenatal associations with lung maturation and infection. *Journal of perinatology : official journal of the California Perinatal Association*. 2005;25 Suppl 2:S31-5.
187. Jobe AH, Newnham JP, Willet KE, Moss TJ, Gore Ervin M, Padbury JF, et al. Endotoxin-induced lung maturation in preterm lambs is not mediated by cortisol. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2000;162(5):1656-61.
188. Kramer BW, Ikegami M, Jobe AH. Intratracheal endotoxin causes systemic inflammation in ventilated preterm lambs. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2002;165(4):463-9.
189. Van Marter LJ, Dammann O, Allred EN, Leviton A, Pagano M, Moore M, et al. Chorioamnionitis, mechanical ventilation, and postnatal sepsis as modulators of chronic lung disease in preterm infants. *The Journal of pediatrics*. 2002;140(2):171-6.
190. Soraisham AS, Singhal N, McMillan DD, Sauve RS, Lee SK. A multicenter study on the clinical outcome of chorioamnionitis in preterm infants. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2009;200(4):372.e1-6.
191. Mestan KK, Gotteiner N, Porta N, Grobman W, Su EJ, Ernst LM. Cord Blood Biomarkers of Placental Maternal Vascular Underperfusion Predict Bronchopulmonary Dysplasia-Associated Pulmonary Hypertension. *The Journal of pediatrics*. 2017;185:33-41.
192. Vento M, Aguar M, Escobar J, Arduini A, Escrig R, Brugada M, et al. Antenatal steroids and antioxidant enzyme activity in preterm infants: influence of gender and timing. *Antioxidants & redox signaling*. 2009;11(12):2945-55.
193. Fleisher B, Kulovich MV, Hallman M, Gluck L. Lung profile: sex differences in normal pregnancy. *Obstet Gynecol*. 1985;66(3):327-30.
194. Trotter A, Kipp M, Schrader RM, Beyer C. Combined application of 17beta-estradiol and progesterone enhance vascular endothelial growth factor and surfactant protein expression in cultured embryonic lung cells of mice. *International journal of pediatrics*. 2009;2009:170491.
195. Dammann CE, Ramadurai SM, McCants DD, Pham LD, Nielsen HC. Androgen regulation of signaling pathways in late fetal mouse lung development. *Endocrinology*. 2000;141(8):2923-9.
196. Massaro D, Massaro GD. Estrogen receptor regulation of pulmonary alveolar dimensions: alveolar sexual dimorphism in mice. *American journal of physiology Lung cellular and molecular physiology*. 2006;290(5):L866-70.
197. Patrone C, Cassel TN, Pettersson K, Piao YS, Cheng G, Ciana P, et al. Regulation of postnatal lung development and homeostasis by estrogen receptor beta. *Molecular and cellular biology*. 2003;23(23):8542-52.
198. Lorente-Pozo S, Parra-Llorca A, Torres B, Torres-Cuevas I, Nunez-Ramiro A, Cernada M, et al. Influence of Sex on Gestational Complications, Fetal-to-Neonatal Transition, and Postnatal Adaptation. *Front Pediatr*. 2018;6:63.
199. Elsmen E, Hansen Pupp I, Hellstrom-Westas L. Preterm male infants need more initial respiratory and circulatory support than female infants. *Acta Paediatr*. 2004;93(4):529-33.
200. Stevenson DK, Verter J, Fanaroff AA, Oh W, Ehrenkranz RA, Shankaran S, et al. Sex differences in outcomes of very low birthweight infants: the newborn male disadvantage. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2000;83(3):F182-5.
201. Su BH, Hsieh WS, Hsu CH, Chang JH, Lien R, Lin CH. Neonatal outcomes of extremely preterm infants from taiwan: comparison with Canada, Japan, and the USA. *Pediatrics and neonatology*. 2015;56(1):46-52.

202. El-Khuffash A, James AT, Corcoran JD, Dicker P, Franklin O, Elsayed YN, et al. A Patent Ductus Arteriosus Severity Score Predicts Chronic Lung Disease or Death before Discharge. *The Journal of pediatrics*. 2015;167(6):1354-61.e2.
203. 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. *Jama*. 2015;314(10):1039-51.
204. Smith LK, Blondel B, Van Reempts P, Draper ES, Manktelow BN, Barros H, et al. Variability in the management and outcomes of extremely preterm births across five European countries: a population-based cohort study. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2017;102(5):F400-f8.
205. Edstedt Bonamy AK, Zeitlin J, Piedvache A, Maier RF, van Heijst A, Varendi H, et al. Wide variation in severe neonatal morbidity among very preterm infants in European regions. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2019;104(1):F36-f45.
206. Isayama T, Lee SK, Mori R, Kusuda S, Fujimura M, Ye XY, et al. Comparison of mortality and morbidity of very low birth weight infants between Canada and Japan. *Pediatrics*. 2012;130(4):e957-65.
207. Shah PS, Lui K, Sjors G, Mirea L, Reichman B, Adams M, et al. Neonatal Outcomes of Very Low Birth Weight and Very Preterm Neonates: An International Comparison. *The Journal of pediatrics*. 2016;177:144-52.e6.
208. Zeballos-Sarrato S, Villar-Castro S, Zeballos-Sarrato G, Ramos-Navarro C, Gonzalez-Pacheco N, Sanchez Luna M. Survival estimations at the limit of viability. *The journal of maternal-fetal & neonatal medicine : the official journal of the European Association of Perinatal Medicine, the Federation of Asia and Oceania Perinatal Societies, the International Society of Perinatal Obstet*. 2016;29(22):3660-4.
209. Teig N, Weitkamper A, Rothermel J, Bigge N, Lilienthal E, Rossler L, et al. Observational Study on Less Invasive Surfactant Administration (LISA) in Preterm Infants <29 Weeks--Short and Long-term Outcomes. *Zeitschrift fur Geburtshilfe und Neonatologie*. 2015;219(6):266-73.
210. Gortner L, Schuller SS, Herting E. Review demonstrates that less invasive surfactant administration in preterm neonates leads to fewer complications. *Acta Paediatr*. 2018;107(5):736-43.
211. Ramos-Navarro C, Sanchez-Luna M, Zeballos-Sarrato S, Gonzalez-Pacheco N. Three-year perinatal outcomes of less invasive beractant administration in preterm infants with respiratory distress syndrome. *The journal of maternal-fetal & neonatal medicine : the official journal of the European Association of Perinatal Medicine, the Federation of Asia and Oceania Perinatal Societies, the International Society of Perinatal Obstet*. 2018:1-171.
212. Robertson B, Grossmann G, Jobe A, Ikegami M, Pettenazzo A, Seidner S. Vascular to alveolar leak of iron dextran (120 kD) in the immature ventilated rabbit lung. *Pediatr Res*. 1989;25(2):130-5.
213. Leroy S, Caumette E, Waddington C, Hebert A, Brant R, Lavoie PM. A Time-Based Analysis of Inflammation in Infants at Risk of Bronchopulmonary Dysplasia. *The Journal of pediatrics*. 2018;192:60-5.e1.
214. Bose CL, Laughon MM, Allred EN, O'Shea TM, Van Marter LJ, Ehrenkranz RA, et al. Systemic inflammation associated with mechanical ventilation among extremely preterm infants. *Cytokine*. 2013;61(1):315-22.
215. Wakabayashi K, Wilson MR, Tatham KC, O'Dea KP, Takata M. Volutrauma, but not atelectrauma, induces systemic cytokine production by lung-marginated monocytes. *Critical care medicine*. 2014;42(1):e49-57.

216. Meredith KS, deLemos RA, Coalson JJ, King RJ, Gerstmann DR, Kumar R, et al. Role of lung injury in the pathogenesis of hyaline membrane disease in premature baboons. *Journal of applied physiology*. 1989;66(5):2150-8.
217. Hamilton PP, Onayemi A, Smyth JA, Gillan JE, Cutz E, Froese AB, et al. Comparison of conventional and high-frequency ventilation: oxygenation and lung pathology. *Journal of applied physiology: respiratory, environmental and exercise physiology*. 1983;55(1 Pt 1):131-8.
218. Gonzalez-Pacheco N, Sanchez-Luna M, Chimenti-Camacho P, Santos-Gonzalez M, Palau-Concejo P, Tendillo-Cortijo F. Use of very low tidal volumes during high-frequency ventilation reduces ventilator lung injury. *Journal of perinatology : official journal of the California Perinatal Association*. 2019.
219. Ellsworth MA, Harris MN, Carey WA, Spitzer AR, Clark RH. Off-label use of inhaled nitric oxide after release of NIH consensus statement. *Pediatrics*. 2015;135(4):643-8.
220. Barrington KJ, Finer N, Pennaforte T, Altit G. Nitric oxide for respiratory failure in infants born at or near term. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;1:Cd000399.
221. Chandrasekharan P, Kozielski R, Kumar VH, Rawat M, Manja V, Ma C, et al. Early Use of Inhaled Nitric Oxide in Preterm Infants: Is there a Rationale for Selective Approach? *American journal of perinatology*. 2017;34(5):428-40.
222. Ahmed MS, Giesinger RE, Ibrahim M, Baczynski M, Louis D, McNamara KP, et al. Clinical and echocardiography predictors of response to inhaled nitric oxide in hypoxic preterm neonates. *Journal of paediatrics and child health*. 2018.
223. Askie LM, Davies LC, Schreiber MD, Hibbs AM, Ballard PL, Ballard RA. Race Effects of Inhaled Nitric Oxide in Preterm Infants: An Individual Participant Data Meta-Analysis. *The Journal of pediatrics*. 2018;193:34-9.e2.
224. Halliday HL. Postnatal steroids: still a dilemma for neonatologists and parents? *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2018;103(6):F500-F2.
225. Gould E, Woolley CS, McEwen BS. Short-term glucocorticoid manipulations affect neuronal morphology and survival in the adult dentate gyrus. *Neuroscience*. 1990;37(2):367-75.
226. Rugerio-Vargas C, Ramirez-Escoto M, DelaRosa-Rugiero C, Rivas-Manzano P. Prenatal corticosterone influences the trajectory of neuronal development, delaying or accelerating aspects of the Purkinje cell differentiation. *Histology and histopathology*. 2007;22(9):963-9.
227. Dunn ME, Schilling K, Mugnaini E. Development and fine structure of murine Purkinje cells in dissociated cerebellar cultures: dendritic differentiation, synaptic maturation, and formation of cell-class specific features. *Anatomy and embryology*. 1998;197(1):31-50.
228. Joubert L, Foucault I, Sagot Y, Bernasconi L, Duval F, Alliod C, et al. Chemical inducers and transcriptional markers of oligodendrocyte differentiation. *Journal of neuroscience research*. 2010;88(12):2546-57.
229. Malaeb SN, Stonestreet BS. Steroids and injury to the developing brain: net harm or net benefit? *Clin Perinatol*. 2014;41(1):191-208.
230. Yu S, Patchev AV, Wu Y, Lu J, Holsboer F, Zhang JZ, et al. Depletion of the neural precursor cell pool by glucocorticoids. *Annals of neurology*. 2010;67(1):21-30.
231. Howard E. Reductions in size and total DNA of cerebrum and cerebellum in adult mice after corticosterone treatment in infancy. *Exp Neurol*. 1968;22(2):191-208.
232. Gramsbergen A, Mulder EJ. The influence of betamethasone and dexamethasone on motor development in young rats. *Pediatr Res*. 1998;44(1):105-10.

233. Olaloko O, Mohammed R, Ojha U. Evaluating the use of corticosteroids in preventing and treating bronchopulmonary dysplasia in preterm neonates. *Int J Gen Med.* 2018;11:265-74.
234. Huang CC, Lin HR, Liang YC, Hsu KS. Effects of neonatal corticosteroid treatment on hippocampal synaptic function. *Pediatr Res.* 2007;62(3):267-70.
235. van der Heide-Jalving M, Kamphuis PJ, van der Laan MJ, Bakker JM, Wiegant VM, Heijnen CJ, et al. Short- and long-term effects of neonatal glucocorticoid therapy: is hydrocortisone an alternative to dexamethasone? *Acta Paediatr.* 2003;92(7):827-35.
236. Chung HR. Adrenal and thyroid function in the fetus and preterm infant. *Korean journal of pediatrics.* 2014;57(10):425-33.
237. Travers S, Martinerie L, Boileau P, Lombes M, Pussard E. Alterations of adrenal steroidomic profiles in preterm infants at birth. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2018;103(2):F143-f51.
238. Malavolti AM, Bassler D, Arlettaz-Mieth R, Faldella G, Latal B, Natalucci G. Bronchopulmonary dysplasia-impact of severity and timing of diagnosis on neurodevelopment of preterm infants: a retrospective cohort study. *BMJ paediatrics open.* 2018;2(1):e000165.
239. Gou X, Yang L, Pan L, Xiao D. Association between bronchopulmonary dysplasia and cerebral palsy in children: a meta-analysis. *BMJ Open.* 2018;8(9):e020735.
240. Doyle LW, Cheong JL, Ehrenkranz RA, Halliday HL. Early (< 8 days) systemic postnatal corticosteroids for prevention of bronchopulmonary dysplasia in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;10:Cd001146.
241. Baud O, Trousson C, Biran V, Leroy E, Mohamed D, Alberti C. Association Between Early Low-Dose Hydrocortisone Therapy in Extremely Preterm Neonates and Neurodevelopmental Outcomes at 2 Years of Age. *Jama.* 2017;317(13):1329-37.
242. Rivera L, Siddaiah R, Oji-Mmuo C, Silveyra GR, Silveyra P. Biomarkers for Bronchopulmonary Dysplasia in the Preterm Infant. *Front Pediatr.* 2016;4:33.
243. Watterberg KL. Policy statement--postnatal corticosteroids to prevent or treat bronchopulmonary dysplasia. *Pediatrics.* 2010;126(4):800-8.
244. Parikh NA, Kennedy KA, Lasky RE, McDavid GE, Tyson JE. Pilot randomized trial of hydrocortisone in ventilator-dependent extremely preterm infants: effects on regional brain volumes. *The Journal of pediatrics.* 2013;162(4):685-90.e1.
245. Hintz SR, Kendrick DE, Vohr BR, Poole WK, Higgins RD. Changes in neurodevelopmental outcomes at 18 to 22 months' corrected age among infants of less than 25 weeks' gestational age born in 1993-1999. *Pediatrics.* 2005;115(6):1645-51.
246. Van Marter LJ, Kuban KC, Allred E, Bose C, Dammann O, O'Shea M, et al. Does bronchopulmonary dysplasia contribute to the occurrence of cerebral palsy among infants born before 28 weeks of gestation? *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2011;96(1):F20-9.
247. Arnaud C, Daubisse-Marliac L, White-Koning M, Pierrat V, Larroque B, Grandjean H, et al. Prevalence and associated factors of minor neuromotor dysfunctions at age 5 years in prematurely born children: the EPIPAGE Study. *Archives of pediatrics & adolescent medicine.* 2007;161(11):1053-61.
248. Short EJ, Klein NK, Lewis BA, Fulton S, Eisengart S, Kercksmar C, et al. Cognitive and academic consequences of bronchopulmonary dysplasia and very low birth weight: 8-year-old outcomes. *Pediatrics.* 2003;112(5):e359.

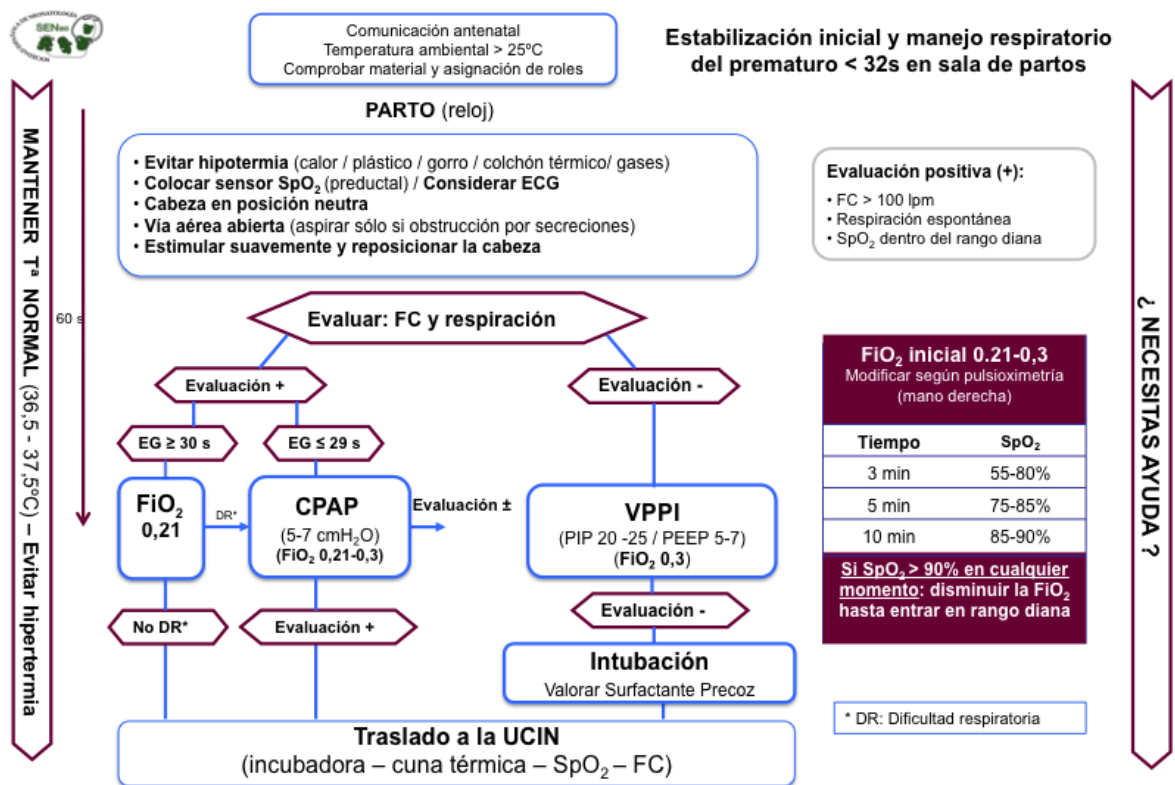
249. Doyle LW, Cheong JL, Burnett A, Roberts G, Lee KJ, Anderson PJ. Biological and Social Influences on Outcomes of Extreme-Preterm/Low-Birth Weight Adolescents. *Pediatrics*. 2015;136(6):e1513-20.
250. Meyer S, Franz AR, Bay J, Gortner L. Developing a better and practical definition of bronchopulmonary dysplasia. *Acta Paediatr*. 2017;106(5):842.
251. Greenough A, Peacock J, Zivanovic S, Alcazar-Paris M, Lo J, Marlow N, et al. United Kingdom Oscillation Study: long-term outcomes of a randomised trial of two modes of neonatal ventilation. *Health technology assessment*. 2014;18(41):v-xx, 1-95.
252. Network SSGotEKSNNR, Finer NN, Carlo WA, Walsh MC, Rich W, Gantz MG, et al. Early CPAP versus surfactant in extremely preterm infants. *The New England journal of medicine*. 2010;362(21):1970-9.
253. Stevens TP, Finer NN, Carlo WA, Szilagyi PG, Phelps DL, Walsh MC, et al. Respiratory outcomes of the surfactant positive pressure and oximetry randomized trial (SUPPORT). *The Journal of pediatrics*. 2014;165(2):240-9 e4.
254. Kotecha SJ, Edwards MO, Watkins WJ, Henderson AJ, Paranjothy S, Dunstan FD, et al. Effect of preterm birth on later FEV1: a systematic review and meta-analysis. *Thorax*. 2013;68(8):760-6.
255. Fortuna M, Carraro S, Temporin E, Berardi M, Zanconato S, Salvadori S, et al. Mid-childhood lung function in a cohort of children with "new bronchopulmonary dysplasia". *Pediatr Pulmonol*. 2016;51(10):1057-64.
256. Um-Bergstrom P, Hallberg J, Thunqvist P, Berggren-Brostrom E, Anderson M, Adenfelt G, et al. Lung function development after preterm birth in relation to severity of Bronchopulmonary dysplasia. *BMC pulmonary medicine*. 2017;17(1):97.
257. Filippone M, Bonetto G, Cherubin E, Carraro S, Baraldi E. Childhood course of lung function in survivors of bronchopulmonary dysplasia. *Jama*. 2009;302(13):1418-20.
258. Morales Mestre N, Papaleo A, Morales Hidalgo V, Caty G, Reyhler G. Physical Activity Program Improves Functional Exercise Capacity and Flexibility in Extremely Preterm Children With Bronchopulmonary Dysplasia Aged 4-6 Years: A Randomized Controlled Trial. *Archivos de bronconeumologia*. 2018;54(12):607-13.
259. Doyle LW, Carse E, Adams AM, Ranganathan S, Opie G, Cheong JLY. Ventilation in Extremely Preterm Infants and Respiratory Function at 8 Years. *The New England journal of medicine*. 2017;377(4):329-37.
260. Shepherd EG, Clouse BJ, Hasenstab KA, Sitaram S, Malleske DT, Nelin LD, et al. Infant Pulmonary Function Testing and Phenotypes in Severe Bronchopulmonary Dysplasia. *Pediatrics*. 2018.
261. Schreiber MD, Marks JD. Noninvasive Ventilation in the Premature Newborn - Is Less Always More? *The New England journal of medicine*. 2017;377(4):386-8.
262. Nelin LD, Shepherd EG. Disappointing results: a call to action. *Journal of thoracic disease*. 2018;10(2):631-3.
263. Makhoul IR, Mashlach T, Smolkin T. Ventilation in Preterm Infants and Lung Function at 8 Years. *The New England journal of medicine*. 2017;377(16):1600.
264. Vliegthart RJ, Onland W, van Kaam AH. Ventilation in Preterm Infants and Lung Function at 8 Years. *The New England journal of medicine*. 2017;377(16):1600-1.

265. Zeballos Sarrato G, Sanchez Luna M, Zeballos Sarrato S, Perez Perez A, Pescador Chamorro I, Bellon Cano JM. New Strategies of Pulmonary Protection of Preterm Infants in the Delivery Room with the Respiratory Function Monitoring. *American journal of perinatology*. 2019.
266. Wilinska M, Bachman TE, Swietlinski J. The Consequences of Failing Elective Noninvasive Respiratory Support as Compared to Immediate Intubation: A Population Study of Very Low Birth Weight Neonates. *Dev Period Med*. 2015;19(3 Pt 1):254-62.
267. Huang J, Zhang L, Tang J, Shi J, Qu Y, Xiong T, et al. Human milk as a protective factor for bronchopulmonary dysplasia: a systematic review and meta-analysis. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2019;104(2):F128-f36.
268. Malikiwi AI, Lee YM, Davies-Tuck M, Wong FY. Postnatal nutritional deficit is an independent predictor of bronchopulmonary dysplasia among extremely premature infants born at or less than 28weeks gestation. *Early Hum Dev*. 2019;131:29-35.

ANEXOS

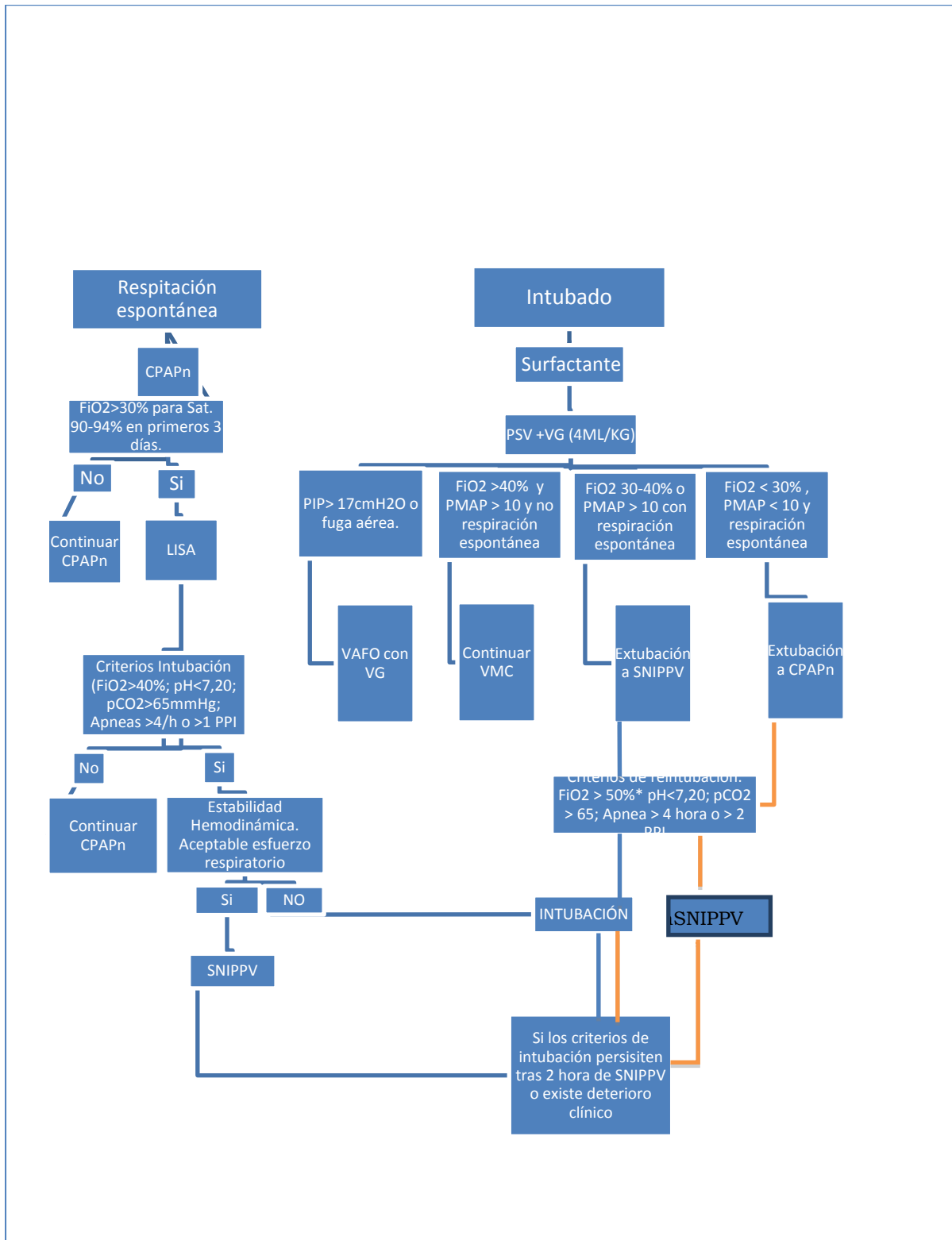
13 ANEXOS

13.1 Anexo 1. Manejo respiratorio en paritorio.



Perlman JM, Neonatal Resuscitation: 2015 International Consensus on Cardiopulmonary Resuscitation Circulation. 2015;132(16 Suppl 1):S204-41.

13.2 Anexo 2. Manejo respiratorio en la unidad.



13.3 Anexo 3: Manejo respiratorio en ventilación de alta frecuencia Oscilatoria (VAFO).

Parámetros iniciales:

1. Presión media: Maniobra de reclutamiento pulmonar.

2. Frecuencia:

11 Hz si < 1.000 g

10 Hz si 1.000-1.500 g

9-10 Hz si 1.500-2.000 g

8-9 Hz si >2.000 g

3. ΔP_{hf} para V_{Thf} 1.5 – 2 ml/Kg

4. Relación I:E 1:2


Objetivo Gasometría: pCO₂ 45-55

Ajustar VG y Hz


Mantener constante DCO₂:

↓ VT
↑ Hz

13.4 Dictamen Comité Ético de Investigación



**Hospital General Universitario
Gregorio Marañón**
Comunidad de Madrid



DICTAMEN DEL COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA
D. Fernando Díaz Otero, Secretario del **COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA**
HOSPITAL GENERAL UNIVERSITARIO GREGORIO MARAÑÓN
CERTIFICA

Que se ha evaluado la propuesta del promotor referida al estudio observacional No-EPA:

TÍTULO: "Repercusión de los cambios introducidos en el manejo respiratorio el paciente Prematuro sobre el desarrollo de displasia broncopulmonar"
Protocolo versión 1.1, 18 de abril de 2017. **Hoja de Información para el paciente y Consentimiento Informado** versión 1.1, 6 de abril de 2017.
Promotor: Investigador

- El estudio se plantea siguiendo los requisitos legalmente establecidos, y su realización es pertinente.
- Se cumplen los requisitos necesarios de idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio y están justificados los riesgos y molestias previsibles para el sujeto.
- Es adecuado el procedimiento para obtener el consentimiento informado.
- El alcance de las compensaciones económicas previstas no interfiere con el respeto a los postulados éticos.
- La capacidad del investigador y sus colaboradores, y las instalaciones y medios disponibles, tal y como ha sido informado, son apropiados para llevar a cabo el estudio.

Este CEIC actuando como comité evaluador, emite dictamen favorable y acepta que dicho estudio sea realizado en los centros siguientes por los investigadores principales que se relacionan a continuación:


Dra. Cristina Ramos Navarro / Hospital General Universitario Gregorio Marañón

Y HACE CONSTAR QUE:

- 1º En la reunión celebrada el día **03 de abril de 2017**, **acta 07/2017** se decidió emitir el informe correspondiente al estudio de referencia.
- 2º En dicha reunión se cumplieron los requisitos establecidos en la legislación vigente -Real Decreto 1090/2015 y Decreto 39/94 de la Comunidad de Madrid- para que la decisión del citado CEIC sea válida.
- 3º El CEIC, tanto en su composición, como en los PNT cumple con las normas de BPC (CPMP/ ICH/ 135/95)
- 4º La composición actual del CEIC es la siguiente:

- D. FELIPE ATIENZA FERNÁNDEZ (Cardiología - Presidente)
- D. ANDRÉS JESÚS MUÑOZ MARTÍN (Oncología Médica - Vicepresidente)
- D. FERNANDO DÍAZ OTERO (Neurología - Secretario)
- D. JUAN ANTONIO ANDUEZA LILLO (Medicina Interna)
- Dª. MARÍA LUISA BAEZA OCHOA DE OCÁRIZ (Alergología)
- Dª. DOROTEA BLANCO BRAVO (Pediatria)
- Dª MARÍA DEL CARMEN DE LA CRUZ ARGUEDAS (Unidad de Apoyo a la Investigación)
- D. RAFAEL CARRIÓN GALINDO (Oncología Médica)
- D. VICENTE DE LAS PEÑAS GIL (Psicología Clínica)
- Dª. PATRICIA FONT LÓPEZ (Hematología y Hemoterapia)
- Dª. MARÍA DEL CARMEN HERAS ESCOBAR (Enfermería)
- Dª. LEONOR MARÍA LAREDO VELASCO (Farmacología Clínica)
- D. LUIS ANDRÉS LÓPEZ FERNÁNDEZ (Biología)
- D. ANTONIO MUIÑO MIGUEZ (Medicina Interna)
- Dª. ANA MUR MUR (Farmacia Hospitalaria)
- Dª. MARÍA BEGOÑA QUINTANA VILLAMANDOS (Anestesiología y Reanimación)
- D. DIEGO RINCÓN RODRÍGUEZ (Aparato Digestivo)
- D. JOSÉ MIGUEL RIVAS BUENO (Licenciado en Derecho)

Lo que firmo en Madrid, a **18 de abril de 2017**



Fdo.: Dr. Fernando Díaz Otero

84/17
C/ Dr. Esquerdo 46, Pabellón de Gobierno, Primera Planta, 28007 Madrid
ceic.hguqm@salud.madrid.org Tlf. 91 586 7007. Tlf de apoyo 91 426 9378

PUBLICACIONES

14 Publicaciones relacionadas con el trabajo de Investigación



The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine

ISSN: 1476-7058 (Print) 1476-4954 (Online) Journal homepage: <https://www.tandfonline.com/loi/ijmf20>

Three-year perinatal outcomes of less invasive beractant administration in preterm infants with respiratory distress syndrome

Cristina Ramos-Navarro, Manuel Sánchez-Luna, Susana Zeballos-Sarrato & Noelia González-Pacheco

To cite this article: Cristina Ramos-Navarro, Manuel Sánchez-Luna, Susana Zeballos-Sarrato & Noelia González-Pacheco (2019): Three-year perinatal outcomes of less invasive beractant administration in preterm infants with respiratory distress syndrome, The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine, DOI: [10.1080/14767058.2018.1557633](https://doi.org/10.1080/14767058.2018.1557633)

To link to this article: <https://doi.org/10.1080/14767058.2018.1557633>



Accepted author version posted online: 09 Dec 2018.
Published online: 07 Jan 2019.



Submit your article to this journal



Article views: 70





View Crossmark data

Full Terms & Conditions of access and use can be found at <https://www.tandfonline.com/action/journalInformation?journalCode=ijmf20>

ORIGINAL ARTICLE



Three-year perinatal outcomes of less invasive beractant administration in preterm infants with respiratory distress syndrome

Cristina Ramos-Navarro , Manuel Sánchez-Luna , Susana Zeballos-Sarrato and Noelia González-Pacheco

Neonatology Department, Gregorio Marañon University Hospital, Biomedical Research Institute Gregorio Marañón, Complutense University of Madrid, Madrid, Spain

ABSTRACT

Objective: To assess the impact of beractant treatment using the less invasive surfactant administration (LISA) technique on perinatal outcomes in a prospective cohort of preterm infants with respiratory distress syndrome (RDS).

Design: Single-center prospective study conducted in a Department of Neonatology of a tertiary care university-affiliated hospital in Madrid, Spain.

Methods: Preterm infants born at <31 to 28 to 6 weeks' gestation attended in the neonatal intensive care unit (NICU) between 2012 and 2016. The main outcome was the need of invasive mechanical ventilation during the first 3 days of life. Beractant (100 mg; 4 mL/kg) was administered using the intubation-surfactant-extubation (INSURE) method during 2012 and 2013, and using the LISA procedure between 2014 and 2016.

Results: The study population included 512 infants, 232 in the first period and 280 in the second period. Mechanical ventilation exposure during hospitalization showed a significant reduction in the second study period, with an adjusted OR of 0.61, 95% CI 0.39–0.96. Also, an increase of free-bronchopulmonary dysplasia (BPD) survival was found (adjusted OR 2.14, 95% CI 1.29–3.55). These significant differences in perinatal outcomes were observed only in the group of infants of 26 to 28 to 6 weeks gestational weeks. The success rate of the first dose of beractant using LISA regarding no need of intubation during the first 3 days of life was 54% increasing to 69% in the group of 26 to 28 to 6 weeks of gestation. The success rate regarding free-BPD survival was 63.5% in the whole series of LISA treated patients and 72.4% in the group of 26 to 28 to 6 weeks. Oxygen reduction after surfactant administration (OR 39.6, 95% CI 6.1–255.8, $p < .001$) was predictor of LISA success, whereas LISA failure was an independent factor for air leak (OR 18.92, 95% CI 1.31–272.32, $p = .031$) and Death or BPD outcome (OR 19.3, 95% CI 2.5–147.4, $p = .004$). Gestational age was inversely associated with the need of intubation after LISA (OR 0.53, 95% CI 0.32–0.87, $p = .013$).

Conclusions: Beractant administration by LISA technique effectively reduced the need of intubation during the first 3 days of life and was associated with an increase in survival-free BPD in the group of infants born at 26 to 28 to 6 weeks' gestation.

ARTICLE HISTORY

Received 14 April 2018
Accepted 2 December 2018



KEYWORDS

Beractant; bronchopulmonary dysplasia; less invasive surfactant administration; mechanical ventilation; preterm infants; surfactant

Introduction

The addition of replacement surfactant therapy to current neonatal intensive care has been a major forward step, but it is not the whole answer to the vexing problem of respiratory distress syndrome (RDS) [1]. Degree of prematurity is the most important risk factor for RDS [2,3]. All available animal-derived surfactant products are effective for prevention and treatment of RDS, although it is unclear whether significant differences in clinical outcomes exist among surfactants based on their source (bovine versus porcine) and method of extraction [4,5]. A meta-analysis of randomized or quasi-randomized controlled trials of

porcine- and bovine-derived surfactant extracts indicates that when using at the same dose (100 mg/kg) there were no differences in clinical outcome, but infants treated with poractant alpha in a dose of 200 mg/kg showed a reduced risk of mortality prior to discharge and RDS as compared with those treated with beractant 100 mg/kg [6]. Other studies, however, have failed to support the need for preferential use of poractant alpha or beractant [7,8].

Despite its widespread use of surfactant replacement therapy, the optimal method of surfactant administration in preterm infants has yet to be clearly determined [9]. Less invasive surfactant administration

CONTACT Cristina Ramos-Navarro  cramosn@salud.madrid.org  Neonatology Department, Hospital Universitario Gregorio Marañón, Calle del Dr. Esquerdo 46, Madrid, Spain

© 2019 Informa UK Limited, trading as Taylor & Francis Group



(LISA), also known as minimally invasive surfactant therapy (MIST) has gained attention to achieve surfactant delivery while maintaining spontaneous breathing and avoiding the need for intubation even for a brief period of time. Systematic reviews and meta-analysis comparing LISA via thin catheter with standard method of surfactant delivery showed a lesser need of mechanical ventilation within the first 72 h, duration of mechanical ventilation, supplemental oxygen, and nasal continuous airway pressure (nCPAP), as well as a favorable effect on a composite outcome of death or bronchopulmonary dysplasia (BPD) at 36 weeks [10,11]. At present, the experience regarding beractant administration by LISA via thin catheter techniques among preterm infants is limited.

The aim of this study was to assess the impact of beractant treatment using LISA on perinatal outcomes in a prospective cohort of preterm infants with RDS. Perinatal outcomes included need for invasive mechanical ventilation during the first 3 days of life and free-BPD survival. Data of this cohort were compared with a previous cohort in which beractant was administered using the intubation-surfactant-extubation (INSURE) method.



Material and methods



Study design and participants



A single-center prospective cohort study was conducted in a Neonatal Intensive Care Unit of a tertiary care university-affiliated hospital in Madrid, Spain. Since January 2012, data of all preterm infants <31 to 6-weeks gestation admitted to our unit were prospectively recorded. For the purpose of the study, we analyzed data of all patients included in the database between January 2012 and December 2016. The criteria for surfactant administration was defined as $FiO_2 > 0.3$ to achieve oxygen saturation (SpO_2) 90–94% on nCPAP with a pressure of > 5 cm H_2O for at least 20 min after birth.

The study protocol was approved by the Institutional Review Board, and the parents (or legal guardians) signed the written consent.



Surfactant administration



In the cohort of patients admitted between January 2014 and December 2016, surfactant was delivered using the LISA method. Infants received beractant (100 mg/kg) while breathing spontaneously with nCPAP support. A 5-ga French, gamma-sterilized, multiaccess catheter (Kim Vent Trach Care Technology[®], Kimberly-Clark Health Care, West Malling, United Kingdom) was placed 1–2 cm below the vocal cords

by direct laryngoscopy, without the use of a Magill forceps. Synchronized nasal ventilation was implemented as a second support for nCPAP failure or for extubation in infants with mechanical ventilation dependency.

In the cohort of patients admitted between January 2012 and December 2013, surfactant was delivered using the INSURE method. Beractant (100 mg/kg; 4 ml/kg) was administered after tracheal intubation in two aliquots over 1–2 min while the infant was connected to mechanical ventilation using pressure support ventilation with volume guarantee (tidal volume 4–4.5 ml/kg) (Babylog[®] 8000 or Babylog[®] VN500, Dräger Medical Systems, Lübeck, Germany). The use of sedatives for intubation was allowed at discretion of the attending physician. Extubation was intended after surfactant administration to nCPAP support as soon as possible. Extubation guidelines were $FiO_2 < 0.35$ for a target SpO_2 of $> 90\%$ and in the presence of a consistent respiratory effort.

Additional surfactant dose was administered if $FiO_2 > 0.4$ was needed to achieve target SpO_2 on nCPAP or mechanical ventilation support. The effectiveness of surfactant therapy was assessed according to a reduction of FiO_2 requirement $> 20\%$. Intubation criteria were: $FiO_2 > 0.5$ to achieve target SpO_2 , respiratory acidosis ($pH < 7.20$; $pCO_2 > 65$ mmHg) or apnea episode more than 4 per hour or more than 2 requiring PPV. Infants were routinely given intravenous caffeine citrate, with a loading dose of 20 mg/kg within the first 8 h after delivery followed by a daily maintenance dose of 5 mg/kg.



Perinatal outcomes



The primary endpoint was the need of invasive mechanical ventilation during the first 3 days of life. Secondary outcomes were the following: requirement of mechanical ventilation during hospitalization, second dose of beractant, air leak, hospital-acquired sepsis, patent ductus arteriosus, and free moderate to severe BPD survival.



Study variables



The following variables were recorded: gender; gestational age; birth weight; antenatal steroid treatment (a complete course was defined as the administration of two doses, the last one at least 4 h before delivery); abnormal antenatal ultrasound including intrauterine growth restriction (weight < 3 rd percentile), abnormal findings by Doppler ultrasound, or oligohydramnios > 3 weeks before delivery; clinical chorioamnionitis diagnosed based on criteria of Gibbs et al. [12];

Table 1. Distribution of significant variables according to the study periods.

Variables	First period (2012–2013) n/4 232	Second period (2014–2016) n/4 280	p
Birth weight, g, median (IQR)	1100 (842.5–1438.7)	1000 (760–1357)	.016
Antenatal steroids	136 (58.6)	184 (65.7)	<.001
Intubation delivery room	71 (30.7)	108 (39.2)	.048
CRIB score, median (IQR)	1 (1–5)	2.5 (1–6)	.003
Beractant	129 (55.6%)	170 (60.7%)	.243
Second beractant dose	50 (38.7)	96 (56.4)	.016
HFOV on day 3	31 (13.4)	69 (24.6)	.002
SNIPPV during hospitalization	12 (5.2)	73 (26.4)	<.001
Nosocomial sepsis	134 (59.9)	121 (43.2)	<.001
Postnatal steroids	11 (4.7)	36 (12.9)	.002
Free-BPD survival	144 (62.1)	181 (64.6)	.547
<26 gestational weeks	6 (13.3)	12 (21.4)	.291
26 gestational weeks to 28 gestational weeks	41 (50.6)	72 (67.9)	.016
29 gestational weeks to 31 gestational weeks	97 (91.5%)	97 (82.2%)	.041

IQR: interquartile range (25th–75th percentile), HFOV: high-frequency oscillatory ventilation; SNIPPV: synchronized nasal intermittent positive pressure ventilation; CRIB: Critical Risk Index for Babies; BPD: Bronchopulmonary dysplasia. Data expressed as frequencies and percentages in parenthesis unless otherwise stated.

respiratory support at birth and during hospitalization; Critical Risk Index for Babies (CRIB) score [13]; surfactant replacement; time at surfactant administration (hours); need of a second dose of beractant; time on invasive mechanical ventilation (hours); patent ductus arteriosus requiring treatment; hospital-acquired sepsis defined by the presence of suggestive clinical findings and positive blood culture; air leak including pneumothorax or pulmonary interstitial emphysema; and postnatal steroids. BPD was defined as moderate or severe using criteria reported by Jobe and Bancalari at 36 weeks of postmenstrual age [14]. Survival was considered at discharge from the hospital. Variables were evaluated in the whole study population as well as in the groups of infants according to gestational age: <26 gestational weeks, between 26 gestational weeks and 28 gestational weeks, and between 29 gestational weeks and 31 gestational weeks.

Statistical analysis

Categorical data are expressed as frequencies and percentages, and continuous data as median and interquartile range (25th–75th percentile). The chi-square test or the Fisher's exact test were used for the comparison of categorical variables and the Student's t-test or the Mann–Whitney U test or the Wilcoxon rank-sum test for continuous variables according to the normal or non-normal distribution of data. Binary logistic regression was used for analysis of the primary outcome. Crude and adjusted odds ratio (OR) with the 95% confidence intervals were calculated. Confounders included gender, gestational age, birth weight, antenatal steroids, abnormal antenatal ultrasound, and CRIB score. Statistical significance was set at $p < .05$. Statistical analyses were performed using

the Statistical Package for the Social Sciences (SPSS[®]) program (IBM, Armonk, NY, USA) version 21.0.

Results

A total of 512 preterm infants were included in the study, 232 between 2012 and 2013 and 280 between 2014 and 2016. The characteristics of patients in the two study periods were similar except for significant differences in birth weight, antenatal steroids, need of intubation in the delivery room, CRIB score, use of high frequency oscillatory ventilation (HFOV) and synchronized nasal positive pressure ventilation (SNIPPV), sepsis, and postnatal steroids as shown in Table 1. More patients in the second period required a second dose of beractant (56.4 versus 38.7%, $p = .016$). The percentage of patients with free-BPD survival was significantly higher for infants from the second period in the gestational age group of 26 gestational weeks to 28 gestational weeks, but lower for the group of 29 gestational weeks to 31 gestational weeks (Table 1).

In the adjusted binary logistic regression analysis, mechanical ventilation during hospitalization showed a significant reduction in the second study period, with an adjusted OR of 0.61, 95% CI 0.39–0.96. Also, an increase of free-BPD survival was found (adjusted OR 2.14, 95% CI 1.29–3.55). These significant differences in perinatal outcomes were observed only in the group of infants of 26 gestational weeks to 28 gestational weeks (Table 2). The decreased rate of free-BPD survival found in the second period in the group of infants of 29 gestational weeks to 31 gestational weeks was not significant when adjusted by risk factors (OR 0.57, 95% CI 0.21–1.56). The rates of surfactant administration remained similar in the two study periods. The absence of the need of mechanical ventilation during the first 3 days of life was the most significant risk factor for free-BPD survival,

Table 2. Results of adjusted binary logistic regression analysis for perinatal outcomes in the second study period (2014–2016) as compared to the first study period (2012–2013).

Perinatal outcome and risk factors	Infants in the 26 p 0 to 28 p 6 gestational weeks	
	Adjusted OR (95% CI)	p value
Invasive mechanical ventilation during hospitalization	0.30 (0.14–0.67)	.003
Invasive mechanical ventilation during the first 3 days of life	0.51 (0.26–0.99)	.05
Total time on mechanical ventilation, h	0.99 (0.99–1)	.064
Beractant administration	0.84 (0.43–1.64)	.604
Second beractant dose	1.63 (0.74–3.60)	.229
Free-BPD survival	5.0 (2.27–11.17)	<.001
Free severe BPD survival	2.90 (1.18–7.13)	.02
Risk factors for Mechanical ventilation during the first 3 days of life ^a		
Gestational age, weeks	0.52 (0.34–0.80)	.003
Antenatal steroids complete course	0.51 (0.27–0.97)	.04
Risk factors for Free-BPD survival ^a		
Birth weight, g	1.00 (1.00–1.01)	.014
Antenatal steroids complete course	0.21 (0.08–0.52)	.001
CRIB score	0.81 (0.66–0.98)	.035
Mechanical ventilation during the first 3 days of life ^b	0.07 (0.02–0.29)	.001

^aAdjusted for confounding factors; ^bReference no mechanical ventilation. BPD: bronchopulmonary dysplasia; CRIB: Critical Risk Index for Babies.

whereas antenatal steroids and gestational age were predictors of the need of mechanical ventilation during the first 3 days of life (Table 2).

In the second period of the study, a total of 63 infants received a first dose of beractant by the LISA technique. The median (IQR) gestational age was 28.4 weeks (26.8–29.4). None of the infants required intubation during the procedure. A total of 46% of patients required intubation during the first 3 days of life. The success rate of beractant using LISA regarding no need of intubation during the first 3 days of life was 54% increasing to 69% in the group of 26 p 0–28 p 6 weeks of gestation. The success rate regarding free-BPD survival was 63.5% in the whole series of patients and 72.4% in the group of 26 p 0–28 p 6 weeks. A second dose of beractant after LISA was administered to 31 patients (49.2%).

The rate of oxygen reduction after LISA technique was 60.3%: 36.4% in infants with <26 gestational weeks, 69% in infants with 26 p 0 to 28 p 6 gestational weeks, and 60.9% in infants with 29 p 0 to 31 p 6 gestational weeks.

Oxygen reduction after surfactant was a predictive factor of LISA success, that is, no need of intubation during the first 3 days of life (OR 39.6, 95% CI 6.1–255.8, $p < .001$), gestational age (increasing weeks) was associated to LISA success (OR 2.73, 95% CI 1.32–5.65). All infants in the <26 gestational week group failed LISA (required intubation in the first 3 days of life).

Discussion

Beractant administration by LISA technique is feasible and safe [15]. None infants required intubation during

administration of surfactant using the LISA technique. We found a reduction in intubation rates with higher free-BPD survival after implementation of LISA technique in our institution compared with the INSURE period. The greatest benefit was found in the group of infants born at 26 p 0–28 p 6 weeks of gestation, in which there was a reduction in the need of mechanical ventilation within the first 3 days of life. There was also a better response to surfactant by LISA technique (FiO₂ reduction after treatment) and higher rates of success in this group compared with the other gestational age groups. It seems that RDS in these preterm infants is mainly due to surfactant deficiency and surfactant replacement without mechanical ventilation exposure, clearly improves respiratory outcomes. A reduced risk of intubation within the first 3 days was independently associated with reduction of oxygen requirement after surfactant administration. In contrast, infants born at 29 p 0–31 p 6 weeks of gestation had lower response to surfactant with no differences in intubation rates and free-BPD survival after implementation of LISA technique. Two factors may contribute to this lack of effect, on the one hand, less susceptibility of these more mature preterm infants to lung damage by brief mechanical ventilation exposure and, on the other, lower contribution of surfactant deficiency to the respiratory failure of these preterm infants.

On the other hand, all infants of <26 p 0 gestational ages required intubation in the first 3 days of age after LISA technique with no differences in intubation rates and free-BPD survival after LISA implementation. This high intubation rates, also reported by others [16–18], may reflect a severe pulmonary

immaturity with low respiratory drive associated with surfactant deficiency. Nasal CPAP support even when associated with selective surfactant replacement therapy seems to be insufficient to achieve an adequate gas exchange in these extremely preterm infants with RDS. More effective way to stabilize spontaneous breathing during and after surfactant administration, such as nasal positive pressure ventilation, may increase LISA success in this group. In a recent meta-analysis, early NIPPV support has been shown to reduce intubation rates in the 3 days of life when compared to nCPAP [19].

When considered LISA group, 30.7% of our patients with a gestational age between 26 \leq 0 to 28 \leq 6 were mechanically ventilated during the first 3 days of life. This finding is similar to data reported by other authors. In an open-label randomized controlled trial of 220 preterm infants with a gestational age between 26 \leq 0 and 28 \leq 6 weeks, 28% of infants in the intervention group (surfactant without ventilation) were mechanically ventilated versus 46% in the standard treatment group (absolute risk reduction 0.18, 95% CI 0.30–0.50, $p < .008$). Poractant was applied in 81% of the infants in the study group [18]. In another randomized controlled study of 200 preterm infants < 32 weeks, the mechanical ventilation requirement in the first 72 h of life was significantly lower in the LISA group when compared to the INSURE group (30 versus 45%, $p \frac{1}{4} .02$). Poractant alpha was administered in both groups [20].

In a study of the German Neonatal Network [16] comparing outcome measures between LISA-treated infants and controls, LISA infants had lower rates of mechanical ventilation (41 versus 62%, $p < .001$), postnatal dexamethasone treatment (2.5 versus 7%, $p < .001$), BPD (12 versus 18%, $p \frac{1}{4} .001$), and BPD and death (14 versus 21%, $p < .001$) than controls.

In a study of two periods, 18 months before and 18 months after the introduction of LISA, implementation of the LISA method was associated with a significant reduction of the need of mechanical ventilation (55 versus 77%, $p \frac{1}{4} .02$) [21].

In the present study, surfactant administration rates were similar in the two study periods, and the increased requirement of additional surfactant dose in the second period (56.4 versus 38.7%) was not significant when adjusted by risk factors. However, there was a high rate of retreatment after LISA, 49.2%. This finding is consistent with data reported in other studies. In the comparative study of Aguar et al. [22], in which 44 preterm infants with RDS received LISA/MIST and a historic cohort of 31 patients who received

INSURE, a second dose was needed by 35% in the MIST group versus 6.5% in the INSURE group ($p < .0001$).

Different studies have assessed the loss of surfactant during instillation. In a bench study to assess whether different tube diameters and temperature may affect the amount of surfactant effectively delivered to the lungs, it was found that surfactant loss using thin catheters is around two to three times higher on average than using common endotracheal tubes [23]. This loss is probably due to the amount of phospholipids that adhere to the longer thin catheter used in LISA versus endotracheal tubes [23]. We routinely flush the catheter with air bolus after instillation. It has been shown that air bolus flushing effectively reduce the inadvertent loss of surfactant during LISA [24]. Also, in an online-based survey in which 165 neonatologists from different centers within 37 European countries responded, 69% referred tracheal reflux of surfactant in LISA, which may account for loss of the product during instillation [25]. In an experimental study, significantly lower surfactant deposition in the larger airways was observed in the animals that received LISA compared with the intubated lambs, with also less surfactant allocated to the more mature right upper lobe in the LISA method [26]. This may explain why, despite lower surfactant deposition, the effect on oxygenation and gas exchange of both surfactant application techniques was similar [26]. Poractant alpha was used in this experimental study [26] and as far as we are aware, the distribution of beractant using the LISA method has not been analyzed. The lower concentration of beractant (100 mg/4 ml), with a larger administration volume, may facilitate a more homogeneously distribution. In a model with rabbits with severe respiratory failure, a significantly improved distribution was obtained when the dose of surfactant (100 mg/kg) was diluted with normal saline, increasing the fluid volume in which the surfactant was suspended [27].

There is also an association between surfactant dose and the need of redoing. Surfactant dose of 100 mg/kg increases the risk of redoing as compared with the high dose of 200 mg/kg of poractant alpha [28], although real-world studies have brought attention to the fact that the correct 200 mg/kg dose is not often given as clinicians may be tempted to administer a rounded dose to the vial content [29,30]. In addition, different criteria for redoing regarding SpO_2 targets may also account for differences in the rates of retreatment among studies. Current manufacturer recommendations for beractant suggest redoing no

□

sooner than 6 h after the preceding dose if the infant remains intubated and requires at least 30% inspired oxygen. However, no differences in the duration of mechanical ventilation and length of hospital stay have been reported with the administration of beractant every 12 h or every 6 h [31]. In a recent study, restricting repeat doses of beractant by using high-threshold criteria for respiratory support, did not increase the risk of development of BPD or death in preterm infants with RDS, which would result in a substantial cost-saving from less utilization of the drug [32].

In the present study that reflects the daily clinical practice, there was a reduction in intubation rates after LISA in spontaneous breathing preterm infants, which correlated inversely with gestational weeks. In our unit, the increased use of SNIPPV as a rescue therapy for nCPAP failure and reduction of nosocomial sepsis may account for a reduction of intubation needs after the first 3 days of life. Preterm infants aged <26 w 0 and without a complete course of antenatal steroids were at-risk population for mechanical ventilation within the first 3 days of life.

Limitations of the study include its single-center design, and the fact that modifications in respiratory management of preterm infants implemented during the study period may have influenced the results, such as free-BPD survival, which can be reduced by other factors including increased use of SNIPPV, new HFOV strategy, and lower rates of nosocomial sepsis.



Conclusions



Beractant administration by LISA technique effective reduced the need of intubation during the first 3 days of life and was associated with an increase in survival-free BPD in the group of infants born at 26 w 0 to 28 w 6 weeks' gestation. Risk factors associated with LISA failure were lower gestational age and lack of reduction of FiO₂ after surfactant administration. Improvement of noninvasive ventilation strategies will probably play an important role in improving perinatal outcomes in preterm infants with RDS.



Acknowledgments



The authors thank Marta Pulido, MD, for editing the manuscript and editorial assistance.



Disclosure statement



No potential conflict of interest was reported by the authors.



ORCID



Cristina Ramos-Navarro  <http://orcid.org/0000-0002-6693-6405>

Manuel Sánchez-Luna  <http://orcid.org/0000-0001-9543-7392>



References



- [1] Seger N, Soll R. Animal derived surfactant extract for treatment of respiratory distress syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009;2:CD007836.
- [2] Fischer HS, Bühner C. Avoiding endotracheal ventilation to prevent bronchopulmonary dysplasia: a meta-analysis. *Pediatrics*. 2013;132:e1351–e1360.
- [3] Stoll BJ, Hansen NI, Bell EF, et al. Trends in care practices, morbidity, and mortality of extremely preterm neonates, 1993–2012. *JAMA*. 2015;314:1039–1051.
- [4] Ramanathan R, Bhatia JJ, Sekar K, et al. Mortality in preterm infants with respiratory distress syndrome treated with poractant alfa, calfactant or beractant: a retrospective study. *J Perinatol*. 2013;33:119–125.
- [5] Paul S, Rao S, Kohan R, et al. Poractant alfa versus beractant for respiratory distress syndrome in preterm infants: a retrospective cohort study. *J Paediatr Child Health*. 2013;49:839–844.
- [6] Singh N, Halliday HL, Stevens TP, et al. Comparison of animal-derived surfactants for the prevention and treatment of respiratory distress syndrome in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;12:CD010249.
- [7] Mussavi M, Mirmia K, Asadollahi K. Comparison of the efficacy of three natural surfactants (Curosurf, Survanta, and alveofact) in the treatment of respiratory distress syndrome among neonates: a randomized controlled trial. *Iran J Pediatr*. 2016;26:e5743.
- [8] Trembath A, Hornik CP, Clark R, et al. Comparative effectiveness of surfactant preparations in premature infants. *J Pediatr*. 2013;163:955–960.e.1.
- [9] Nouraeyan N, Lambrinakos-Raymond A, Leone M, et al. Surfactant administration in neonates: a review of delivery methods. *Can J Respir Ther*. 2014;50:91–95.
- [10] Aldana-Aguirre JC, Pinto M, Featherstone RM, et al. Less invasive surfactant administration versus intubation for surfactant delivery in preterm infants with respiratory distress syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2017;102:F17–F23.
- [11] Lau CSM, Chamberlain RS, Sun S. Less invasive surfactant administration reduces the need for mechanical ventilation in preterm infants: a meta-analysis. *Glob Pediatr Health*. 2017;4:2333.
- [12] Gibbs RS, Duff P. Progress in pathogenesis and management of clinical intraamniotic infection. *Am J Obstet Gynecol*. 1991;164:1317–1326.
- [13] The International Neonatal Network. The CRIB. (Clinical risk index for babies) score: a tool for assessing initial neonatal risk and comparing performance of neonatal intensive care units. *Lancet*. 1993;342:193–198.

- [14] Jobe AH, Bancalari E. Bronchopulmonary dysplasia. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;163:1723–1729.
- [15] Ramos-Navarro C, Sánchez-Luna M, Zeballos-Sarrato S, et al. Less invasive beractant administration in preterm infants: a pilot study. *Clinics*. 2016;71:128–134.
- [16] Göpel W, Kribs A, Härtel C, et al. Less invasive surfactant administration is associated with improved pulmonary outcomes in spontaneously breathing preterm infants. *Acta Paediatr*. 2015;104:241–246.
- [17] Kribs A, Roll C, Göpel W, et al. Nonintubated surfactant application vs conventional therapy in extremely preterm infants. *JAMA Pediatr*. 2015;169:723–730.
- [18] Göpel W, Kribs A, Ziegler A, et al. Avoidance of mechanical ventilation by surfactant treatment of spontaneously breathing preterm infants (AMV): an open-label, randomised, controlled trial. *Lancet*. 2011;378:1627–1634.
- [19] Lemyre B, Laughon M, Bose C, et al. Early nasal intermittent positive pressure ventilation (NIPPV) versus early nasal continuous positive airway pressure (NCPAP) for preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;12:CD005384.
- [20] Kanmaz HG, Erdeve O, Canpolat FE, et al. Surfactant administration via thin catheter during spontaneous breathing: randomized controlled trial. *Pediatrics*. 2013;131:e502–e509.
- [21] Teig N, Weitekemper A, Rothermel J, et al. Observational study on less invasive surfactant administration (LISA) in preterm infants <29 weeks – short and long-term outcomes. *Z Geburtshilfe Neonatol*. 2015;219:266–273.
- [22] Aguar M, Cernada M, Brugada M, et al. Minimally invasive surfactant therapy with a gastric tube is as effective as the intubation, surfactant, and extubation technique in preterm babies. *Acta Paediatr*. 2014;103:e229–e233.
- [23] De Luca D, Minucci A, Gentile L, et al. Surfactant inadvertent loss using feeding catheters or endotracheal tubes. *Am J Perinatol*. 2014;31:209–212.
- [24] Fujioka K, Kuroda J, Yamana K, et al. Loss of Surfacten[®] during bolus administration with a feeding catheter. *Pediatr Int*. 2017;59:1174–1177.
- [25] Klotz D, Porcaro U, Fleck T, et al. European perspective on less invasive surfactant administration—a survey. *Eur J Pediatr*. 2017;176:147–154.
- [26] Niemarkt HJ, Kuypers E, Jellema R, et al. Effects of less-invasive surfactant administration on oxygenation, pulmonary surfactant distribution and lung compliance in spontaneously breathing preterm lambs. *Pediatr Res*. 2014;76:166–170.
- [27] van der Bleek J, Pflütz FB, van Overbeek FM, et al. Distribution of exogenous surfactant in rabbits with severe respiratory failure: the effect of volume. *Pediatr Res*. 1993;34:154–158.
- [28] Cogo PE, Facco M, Simonato M, et al. Pharmacokinetics and clinical predictors of surfactant redosing in respiratory distress syndrome. *Intensive Care Med*. 2011;37:510–517.
- [29] Jourdain G, Zacaria F, Ammar F, et al. Appropriateness of surfactant dosing for preterm babies with respiratory distress syndrome: retrospective cohort study. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2016;101:F182–F183.
- [30] Boix H, Fernández C, Castillo F. Surfactant doses: from words to action. *Ann Pediatr (Barc)*. 2016;85:55–56.
- [31] Attar MA, Hieber SM, Lieberman K, et al. Do beractant dosing intervals make a difference? *J Neonat Perinat Med*. 2010;3:21–25.
- [32] Bhatt-Mehta V, Schmacher RE, Dechert RE, et al. Does restricted use of repeat doses of surfactant after the prophylactic dose increase the risk of BPD or death in preterm infants? *J Drug Res Dev* 2(3). doi:10.16966/2470-1009.119



Effectiveness of Synchronized Noninvasive Ventilation to Prevent Intubation in Preterm Infants

Cristina Ramos-Navarro, MD¹ Manuel Sanchez-Luna, MD, PhD¹ Ester Sanz-López, MD¹
Elena Maderuelo-Rodriguez, MD¹ Elena Zamora-Flores, MD¹

¹Neonatology Division, Department of Pediatrics, Gregorio Marañón Biomedical Research Institute, Gregorio Marañón University Hospital, Complutense University, Madrid, Spain

Address for correspondence: Cristina Ramos-Navarro, MD, Neonatology Division, Department of Pediatrics, Gregorio Marañón Biomedical Research Institute, Gregorio Marañón University Hospital, Complutense University, ÓDonnell, 48 28009 Madrid, Spain (e-mail: cramosn@salud.madrid.org).

Am J Perinatol Rep 2016;6:e264–e271.

Abstract

Background Noninvasive ventilation is being increasingly used on preterm infants to reduce ventilator lung injury and bronchopulmonary dysplasia. The aim of this study was to evaluate the effectiveness of synchronized nasal intermittent positive pressure ventilation (SNIPPV) to prevent intubation in premature infants.

Methods Prospective observational study of SNIPPV use on preterm infants of less than 32 weeks' gestation. All patients were managed using a prospective protocol intended to reduce invasive mechanical ventilation (iMV) use. Previous respiratory status, as well as respiratory outcomes and possible secondary side effects were analyzed.

Results SNIPPV was used on 78 patients: electively to support extubation on 25 ventilator-dependent patients and as a rescue therapy after nasal continuous positive airway pressure failure on 53 patients. For 92% of patients in the elective group and 66% in the rescue group, iMV was avoided over the following 72 hours. No adverse effects were detected, and all patients were in a stable condition even if intubation was eventually needed.

Conclusions The application of SNIPPV in place of or to remove mechanical ventilation avoids intubation in 74.4% of preterm infants with respiratory failure. No adverse effects were detected.

Keywords

- ▶ synchronized noninvasive ventilation
- ▶ preterm infants
- ▶ nCPAP failure
- ▶ extubation failure

Recently, a less invasive respiratory management system for preterm infants has been increasingly used to decrease lung damage to immature infants due to the association between ventilator induced lung injury and bronchopulmonary dysplasia (BPD).^{1–7}

Animal studies reveal that as little as 2 hours of pressure limited ventilation induced an inflammatory response in the alveolar wash fluid. Premature lambs treated with continuous positive airway pressure (CPAP) have lower indicators of acute lung injury and better compliance.^{8,9}

Nasal CPAP (nCPAP) improves oxygenation by stabilizing the lung volume in infants with respiratory distress syndrome

(RDS).^{6,10,11} nCPAP as a primary mode of respiratory support has become a standard practice to avoid invasive mechanical ventilation (iMV) and to facilitate weaning from the ventilator.^{12–14} Although successful for a large proportion of infants, it is not always effective with failure rates ranging from 30 to 85%.^{6,10,11,15} This is mostly evident in more immature infants, who also have a higher susceptibility to lung injury and BPD development.^{16,17}

Nasal intermittent positive pressure ventilation (NIPPV) is being increasingly used on preterm infants with respiratory failure.¹⁸ NIPPV delivers positive pressure cycles over the continuous distending pressure. The improved physiological

received
March 5, 2016
accepted after revision
June 14, 2016

DOI: <http://dx.doi.org/10.1055/s-0036-1586205>.
ISSN 2157-6998.

Copyright © 2016 by Thieme Medical Publishers, Inc., 333 Seventh Avenue, New York, NY 10001, USA.
Tel: +1 (212) 584-4662.

License terms



effects of NIPPV over nCPAP include a higher mean airway pressure (MAP), a washout of the anatomical dead space in the upper airways, and possible stimulatory effects of intermittent cycling on the respiratory drive. Other beneficial effects are an increase in tidal volume and reduction in the effort required for breathing, which may depend on whether or not positive pressure cycles are synchronized with the patient's spontaneous respiratory effort, allowing the delivery of a positive pressure while the infant makes an effort, so that the glottis is open.

A recently published clinical report by the American Academy of Pediatrics concludes that synchronized NIPPV (SNIPPV) decreases the frequency of extubation failure but the evidence for non-SNIPPV or nasal bilevel positive airway pressure (BiPAP) is inconclusive.¹⁹ The superiority of NIPPV or BiPAP (synchronized or nonsynchronized) over nCPAP in the management of infants with RDS is still not supported by published data. One reason for this absence of evidence could be attributed to the lack of approved devices able to provide an effective synchronization. The most studied system for synchronization during nasal ventilation in newborns is the Graseby capsule,²⁰⁻²² but these ventilators are no longer in production. Recently, the neurally adjusted ventilatory assist (NAVA), which detects the neural activity of the diaphragm, seems to be a promising system but requires a significant financial investment, and clinical usefulness must be probed in an Randomized Controlled Trial (RCT).

Another studied synchronization system involves a flow sensor applied to a specifically designed neonatal nasal ventilator. The device's ability for synchronization has been tested on a neonatal model, suggesting that its performance is not affected by leaks.²³ Benefits beyond nCPAP have been reported when applied to support extubation,^{24,25} after surfactant replacement,²⁶ and during apnea spells.²⁷

At our institution, nCPAP is the first line treatment for noninvasive support used on preterm infants. Since 2012, flow-SNIPPV use has been standardized as second-line treatment in lieu of MV in patients on whom nCPAP has already failed or to facilitate extubation in ventilator-dependent preterm infants.

To our knowledge, there is only one pilot study that has evaluated the effectiveness of NIPPV in the treatment of nCPAP failure, avoiding intubation in 74% of patients with no different outcome when compared with a conventional ventilation group.²⁸

The aim of this study was to analyze the effectiveness of the use of synchronized noninvasive ventilation (flow-SNIPPV) in avoiding intubation when used as an alternative treatment to MV, when nCPAP fails, or for extubation on a select group of preterm infants who have a high risk of extubation failure.

Methods

Patients and Settings

This is a prospective observational study of SNIPPV use in preterm infants of less than 32 weeks' gestation born between 2012 and 2015.

Our unit's standard respiratory management protocol is summarized in the following.

All spontaneously breathing preterm infants of less than 32 weeks' gestation were supported with CPAP/positive-end expiratory pressure (PEEP) 6 cm H₂O (Neopuff Infant T-Piece Resuscitator, Fisher&Paykel Healthcare, Auckland, New Zealand) applied using a nasobuccal mask in the delivery room (DR). Initial FiO₂ was 21 to 30% and then adjusted to keep saturation targets within standard limits.²⁹ Nasobuccal CPAP was switched to nasal CPAP in the neonatal intensive care unit (Infant Flow Driver[®] device, Carefusion, San Diego, CA) using binasal short prongs for at least 2 hours with a MAP of at least 6 cm H₂O and FiO₂ to maintain preductal SpO₂ between 90 and 95%.

Infants were routinely given intravenous caffeine citrate, with a loading dose of 20 mg/kg within the first 8 hours of life, followed by a daily maintenance dose of 5 mg/kg.

Exogenous surfactant was selectively administered if more than 30% of FiO₂ was needed while on nCPAP support (nCPAP level > 6 cm H₂O). An intubation, surfactant administration, and extubation method was applied up until October 2013 and less invasive surfactant administration using a thin catheter while on spontaneous nCPAP was applied thereafter. A second dose of surfactant was given if more than 40% of FiO₂ was needed to maintain preductal SpO₂ > 90%.

Intubation criteria are given in **Table 1**.

If intubation was needed, patients were ventilated in pressure support ventilation modality combined with volume guarantee, Dräger VN500 ventilator (Dräger Medical, Lübeck, Germany). A tidal volume of 4 to 6 mL/kg was adjusted, with a backup rate that ensures control of the patient's respiratory rate (RR) by triggering the ventilator, usually less than 35 to 40 inflations per minute.

Early extubation was promoted and supported with nCPAP after an evaluation of respiratory drive in patients in a clinically stable situation if the MAP was less than 10 cm H₂O and oxygen requirement less than 35%.

Indications of Synchronized Nasal Intermittent Positive Pressure Ventilation Use

- nCPAP failure: Preterm infants supported with nCPAP that meet intubation criteria (**Table 1**) if they are in a stable situation—systemic arterial pressure (SAP) > percentile 10 (P10) with preserved respiratory drive (no more than 6 apnea episodes per hour or more than two episodes requiring positive pressure ventilation (PPV).
- Elective use for extubation:
 - Preterm infants in whom nCPAP extubation has previously failed in the previous 72 hours.

Table 1 Intubation criteria

FiO ₂ > 50%
Apnea episodes (>4/h or more than 1 needing IPP)
Respiratory acidosis pCO ₂ > 65 mm Hg and pH < 7.20 on arterial or capillary samples

Abbreviation: IPP, intermittent positive pressure.

This document was downloaded for personal use only. Unauthorized distribution is strictly prohibited.

- Prolonged MV (more than 15 days) with high respiratory parameters (MAP > 10 cm H₂O; FiO₂ > 35%).

Patients were closely monitored, and if they met intubation criteria after 2 hours of SNIPPV support or if clinical deterioration occurs before, iMV is initiated.

SNIPPV support was applied using a specifically designed neonatal nasal ventilator (Giulia, Ginevri Medical Technologies, Rome, Italy). Synchronization was obtained by means of a fixed orifice pneumotachograph, initially interposed between the prongs with the Y-piece being integrated into the nasal piece. The inspiratory flow was detected as a change in pressure across the resistance. The initial respiratory parameters were PEEP: 5 to 7 cm H₂O; peak inspiratory pressure (PIP): 15–25 cm H₂O; inspiratory time: 0.4 to 0.5 of a second; flow rate: 7 to 10 L/min; and RR: 30–40 breaths per minute. The level of trigger sensibility was set to the highest level to avoid auto-triggering.

Binasal–nasal short prongs were used. The size of the prongs was determined by the infant's weight. The largest possible prongs were used.

Inclusion criteria: Infants were eligible for inclusion if they met the following criteria: gestational age of 23^{0/7} to 31^{6/7} weeks and indication of SNIPPV support using our standard respiratory management protocol.

Exclusion criteria: (1) hemodynamic instability SAP > percentile 10, (2) intubation because of anesthesia requirement, and (3) insufficient respiratory drive defined as more than six apnea episodes per hour or more than two episodes requiring PPV, or less than 30 spontaneous breaths per minute while on iMV. The reason for excluding infants with a lack of spontaneous respiratory effort was because nasal ventilation requires a minimum level of contribution from the patient in regard to ventilation to achieve synchronization to ensure the transmission of pressure to the distal airway.

Settings

Perinatal variables examined include gestational age, birth weight, antenatal steroid treatment, support applied at birth, days of life, surfactant replacement, and time on MV.

Indication for SNIPPV treatment was collected and the recorded variables were ventilation management, time on MV, time on nasal ventilation, moderate to severe BPD by physiological definition,³⁰ duration of oxygen treatment, patent ductus arteriosus, retinopathy of prematurity, necrotizing enterocolitis requiring surgical treatment, neurologic impairment (grade 3 or 4 intraventricular hemorrhage based on Papile's classification or persistent periventricular leukomalacia³¹), nasal trauma, and air leaks.

Success of SNIPPV is defined as requiring no invasive ventilation in the following 72 hours.

Statistical Analysis

Normally distributed variables were described using means and standard deviations. Nonnormally distributed variables were expressed by medians and interquartile ranges (IQRs). Differences between categorical variables were analyzed using Fisher's exact test. The *t*-test was used to compare means in normally distributed continuous variables and the Mann–Whitney *U* test was used to compare nonnormal distributed variables. A *p*-value < 0.05 was considered significant. Data were analyzed using the SPSS package version 19.0 (SPSS Inc., Chicago, IL) for Windows.

Results

During the study period, a total of 424 preterm infants of less than 32 weeks' gestation were born at our institution. Of the 424 preterm infants, 122 (28.7%) were intubated in the DR, and the other 302 were initially managed with nCPAP; with 135 (44.7%) of them required iMV during hospitalization (~Fig. 1).

A total of 78 patients born at less than 32 weeks' gestation were treated with SNIPPV during this period of time.

- SNIPPV was electively used for extubation in 25 patients, with 23 (92%) not requiring reintubation over the following 3 days. Characteristics are given in ~Table 2. Thirteen patients met the inclusion criteria because of prolonged MV and high respiratory assistance (median FiO₂ and PMAP prior to extubation was 38% [IQR: 33–42.5]

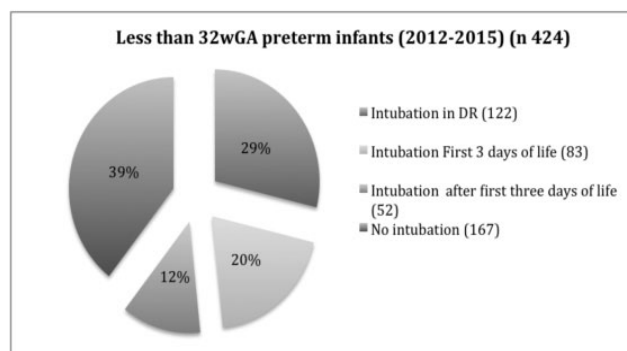


Fig. 1 Invasive mechanical ventilation requirements during hospitalization.

Table 2 Results

	Elective use (n = 25)			nCPAP failure (n = 53)		p-Value
GA (wk) (median; IQR)	25.7; 25.0–26.6			27.5; 26.1–28.7		0.001
Weight at birth (g) (median; IQR)	680; 500–860			930; 745–1,150		0.002
Days of life (median; IQR)	39; 17–60			11; 5.5–24		0.022
Prenatal corticosteroids, n (%)	19 (76)			45 (84.9)		0.517
Rate of intubation at delivery, n (%)	18 (72)			23 (43.4)		0.061
Surfactant, n (%)	22 (88)			46 (86.8)		0.356
Days of MV prior to SNIPPV use (median; IQR)	60; 28–192			5; 0–72		<0.001
Duration (h) of SNIPPV support (median; IQR)	96; 48–132			48; 10–84		0.033
Air leaks, n (%)	1 (4) ^a			4 (7.5) ^b		0.551
Nasal injury, n (%)	0			1 (1.9) ^c		0.489
Pathologic cranial ultrasound, ^d n (%)	1 (4) ¹			4 (7.5)		0.551
Success ^e	23 (92)			35 (66)		0.014
	Previous nCPAP extubation failure (n = 12)	Ventilator-dependent patients (n = 13)	Apnea (n = 23)	Hypoxemia (n = 15)	Respiratory acidosis (n = 15)	
	11 (91.7)	12 (92.3)	15 (62.5)	9 (60)	11 (73.3)	0.081

Abbreviations: GA, gestational age; IQR, interquartile range; MV, mechanical ventilation; nCPAP, nasal continuous distended pressure; SNIPPV, synchronized nasal intermittent positive pressure ventilation.

^aPrevious to SNIPPV use.

^bPrevious to SNIPPV use.

^cResolved with topical care, no iMV was needed.

^dIntraventricular hemorrhage grade 3 or 4 based on Papile's classification or persistent periventricular leukomalacia (more than 15 days).

^eNo iMV in the next 72 h.

and 13% [IQR: 12–14] cm H₂O, respectively). SNIPPV was applied in the other 12 patients because of nCPAP extubation failure in the previous 3 days. Median FiO₂ in this group was 27.5% (IQR: 25–34) and mean airway pressure (MAP) was 13 cm H₂O (IQR: 11–16). The time from previous extubation failure to SNIPPV extubation was 48 hours (IQR: 35–62.5).

- SNIPPV was used on 53 patients as a rescue therapy for nCPAP failure and intubation was avoided in 35 patients (66%). Characteristics and results are given in **Table 2**.
 - Twenty-three patients had no previous exposure to iMV, and SNIPPV was successful in 16 patients (69.5%). Success rates were higher when applied after the first 3 days of life (84.6%; n = 13) compared with when used within the first 3 days (50%; n = 10). All of them were previously treated with surfactant.
 - SNIPPV was used on the other 30 infants previously exposed to iMV that met the nCPAP failure inclusion criteria after a variable period of extubation. Reintubation was avoided in 19 patients (63.3%).

Of the 83 patients intubated within the first 3 days of life during this period (**Fig. 1**), 8 met the inclusion criteria for SNIPPV use, but it could not be used on 3 of them because of the unavailability of the device. The other five patients were intubated after a trial of SNIPPV in a median time of 6 hours

(1.5–12). Five patients met inclusion criteria in the first 3 days of life after being successfully treated with SNIPPV.

Fifty-two infants met the inclusion criteria for SNIPPV use after the first 3 days of life because of nCPAP failure with application on 43 infants, while the remaining 9 infants were not given SNIPPV as the device was not available at the time it was required. The success rate for this group was 69.7% (30).

All patients could be properly managed with SNIPPV support in a stable hemodynamic situation.

When intubation was finally needed, the median time was 5.5 hours (2.2–12). No significant differences have been found in SNIPPV patient successes versus failures except for the more frequent nCPAP failure indication (**Table 3**).

The rate of infants of less than 32 weeks' gestational age who are managed without intubation during hospitalization has increased during the implementation of the actual SNIPPV use protocol from 41.9% in 2012 to 45.3% in 2015, even when the proportion of infants of less than 26 weeks' gestation has increased from 15.4% in 2012 to 20% in 2015 (p = 0.329). The rate of intubation in patients managed with noninvasive support from birth decreased from 34.4 to 17.9% (p = 0.048). Survival free of mild and moderate BPD has increased from 62.4% in 2012 to 66.3% (0.554) in 2015, with trends showing a reduction in the combined effect of death and severe BPD (rates from 23 to 18.3%; p = 0.776) (**Table 4**).

Table 3 Results

	SNIPPV success (n = 58)	SNIPPV failure (n = 20)	p
GA (median; IQR)	26.7; 25.9–28.2	26.9, 25.7–27.9	0.506
Weight at birth (median; IQR)	885; 667–885	765; 550–887	0.175
Days of life (median; IQR)	16; 8.0–48.2	18.5; 1.7–29.5	0.357
Prenatal corticosteroids, n(%)	49 (84.5)	15 (75)	0.635
Rate of intubation at delivery, n(%)	28 (48.3)	13 (65)	0.326
Surfactant, n(%)	49 (84.4)	95% (19)	0.279
Days on MV prior to SNIPPV use (median; IQR)	7; 1.0–24.0	7; 1.0–30.0	0.917
nCPAP failure indication, n (%)	35 (60.3)	18 (90)	0.014
Time on SNIPPV support (h) (median; IQR)	72; 48.0–120.0	5.5; 2.2–12.0	<0.01
Death or BPD (II–III), n (%)	28 (48.3)	13 (65)	0.497
Pathologic cranial ultrasound, ^a n (%)	10(17.2)	4(20)	0.782
NEC, ^b n (%)	7(12.1)	5(26.3)	0.139
ROP, ^c n (%)	11(19.3)	3(16.3)	0.210
PDA, ^d n (%)	17 (29.3)	8(42.1)	0.310
Oxygen treatment (d) Median (IQR)	62 (45–95)	65 (59.7–202.5)	0.127
Oxygen at discharge, n (%)	14 (24.1)	8 (42.1)	0.149
Death, n (%)	5 (8.6)	3 (15.8)	0.497

Abbreviations: BPD, bronchopulmonary dysplasia; GA, gestational age; IQR, interquartile range; MV, mechanical ventilation; nCPAP, nasal continuous positive airway pressure; NEC, necrotizing enterocolitis; ROP, retinopathy of prematurity; PDA, patent ductus arteriosus; SNIPPV, synchronized nasal intermittent positive pressure ventilation.

^aIntraventricular hemorrhage grade 3 or 4 based on Papile's classification or persistent periventricular leukomalacia (more than 15 days).

^bRequiring surgery.

^cRequiring laser therapy.

^dRequiring surgical or percutaneous closure.

Discussion

SNIPPV applied instead of or for the removal of MV avoids intubation in 74.4% of preterm infants with respiratory failure. No adverse effects have been observed even in those patients who eventually required iMV.

The success rates of SNIPPV used for ventilator removal is similar to previously reported rates for NIPPV (89.2% vs. 92%)³², even when flow-SNIPPV was applied during this study to a selected high risk group of patients in which nCPAP extubation had previously failed or in patients with the need of high respiratory assistance. In contrast, in previously published trials, NIPPV extubation was performed from low levels of respiratory support reflecting less severe pulmonary affection (usually less than 35% of the oxygen requirement).³²

Nesbitt et al reported a 66.6% success rate of noninvasive ventilation support applied to unplanned extubations.³³ When comparing the baseline characteristics of the 30 patients included in the Nesbitt et al study with the 25 patients included in this study, there were more mature infants (median gestational age: 27 + 6 vs. 25 + 6), with greater birth weights (median: 934 vs. 680 grams) and lower previous FiO₂ requirements (21 vs. 40.8%). The success rate of SNIPPV in preventing reintubations is greatest in our highest risk population (92%), showing potential added benefits of program extubations and prompt administration of SNIPPV

support after endotracheal tube removal rather than delayed use after an accidental extubation. The success rate is also significantly lower in this study when SNIPPV is used after the intubation criteria has been met when compared with when it is administered electively. One explanation could be that SNIPPV can support ventilation in this high-risk group when they are in the "best condition" possible. Once deterioration has already begun, SNIPPV is not always able to resolve the situation. This is especially evident during the first 3 days of life in which success rates were lower even when all these patients were previously treated with exogenous surfactant administration.

This observation is consistent with the study of Badiie et al²⁴ in which risk factors for needing intubation after applying of NIPPV for nCPAP failure also included a lower postnatal age at entrance to study (median 1 day in failure group) and a requirement of more frequent doses of surfactant. It seems that for patients in their first days of life who have already met intubation criteria due to RDS despite exogenous surfactant replacement, SNIPPV is less effective and in many cases cannot even be tried because of a possible abrupt impairment of the respiratory drive (85.3% met exclusion criteria for SNIPPV use). It is possible that earlier SNIPPV support, if there is no clinical improvement after surfactant treatment without waiting to meet intubation criteria, could decrease the requirement of iMV. In a pilot study recently

Table 4 Outcomes in infants of less than 32 weeks' GA since implementation of SNIPPV use protocol.

	2012 (n = 117)	2015 (n = 95)	p-Value
GA (wk)	28.9 (27.1–31)	28.0 (26.1–29.7)	0.069
Weight (g)	1,140 (880–1,502)	1,000 (750–1,350)	0.003
Intubation first 2 h	29 (24.8)	35 (36.8)	0.062
Crib score	1 (0–4)	3 (1–7)	0.005
Time on MV (h), mean (SD)	198 (551.2)	214 (458.9)	0.580
SNIPPV use	1 (0.9)	26 (27.7)	< 0.001
No MV during hospitalization	39 (41.9)	43 (45.3)	0.453
Noninvasive failure ^a	39 (33.4)	17 (17.8)	0.022
Surfactant treatment	62 (53)	60 (63.2)	0.136
HFOV on day 3	15 (12.8)	23 (24.2)	0.045
PDA	38 (33.6)	37 (39.2)	0.393
Air leaks	9 (7.7)	9 (9.5)	0.644
Nosocomial sepsis	76 (65)	42 (44.2)	0.008
Pathologic cranial ultrasound	13 (11.1)	18 (18.9)	0.108
SF-BPD global	73 (62.4)	63 (66.3)	0.359
SF-BPD < 26 wk	11.1%	15.8%	0.677
SF-BPD: 26–29 wk	48.8%	70%	0.05
SF-BPD > 29 wk	89.3%	88.9%	0.952
Death or severe BPD	27 (23)	18 (18.3)	0.776
Mortality	18 (15.4)	14 (14.7)	0.320

Abbreviations: BPD, bronchopulmonary dysplasia; GA, gestational age; HFOV, high-frequency oscillatory ventilation; MV, mechanical ventilation; SNIPPV, synchronized nasal intermittent positive pressure ventilation; PDA, patent ductus arteriosus; SD, standard deviation; SF, survival-free. ^aIn infants managed at birth with noninvasive support. Note: Data expressed in n (%) or median (IQR).

published by our group, a lack in FiO₂ reduction after surfactant treatment was associated with the need for iMV,³⁴ so it is likely that this group of patients will benefit from switching from nCPAP to SNIPPV. The reported intubation rate when this device is used electively after surfactant administration was 6.1% in contrast to a 35.5% failure rate in the group of nCPAP.²⁶

The success rate of NIPPV used for nCPAP failure is also higher in the pilot study of Badiee et al²⁸: 74% (n = 27) versus 66% (n = 53) but the included patient's greater maturity (mean gestational age: 28.7 vs. 27.4 in this study), larger weight (mean: 1,159 vs. 930 grams), and less surfactant requirement (48 vs. 86.8%) should be taken into account making these two populations incomparable.

Apnea spells are one of the main reasons for nCPAP failure (→ Table 2), and even when infants with severe apnea were excluded from SNIPPV use in this study, quite a high proportion, 37.5% of infants that met intubation criteria due to apnea spells finally required intubation. Some reports found no pressure transmission to the chest wall or an increase in tidal volume in apnea spells.^{35,36} Nasal ventilation requires a quite preserved respiratory drive to ensure pressure transmission to the distal airway. Synchronized delivery of NIPPV cycles to the infant's inspiration is believed to increase the efficacy of NIPPV because the pressure is dispensed when the glottis is

open, minimizing transmission through the esophagus to the stomach. This allows an increase in tidal volume, a decrease in work of breathing (WOB)^{37,38} and a reduction to the risk of gastrointestinal side effects. Conversely, asynchronous breaths can induce laryngeal closure and inhibit inspiration,³⁹ increase abdominal distension and WOB.^{40,41}

The benefits of synchronization in noninvasive ventilation has been probed in clinical trials when used for the prevention of extubation failure,^{12,32,37} but there is still not enough evidence of superiority of noninvasive ventilation, synchronized or otherwise, over nCPAP when applied for RDS management in preterm infants as is concluded in the recently published clinical report of American Academy of Pediatrics.¹⁹ Most of the studies analyzed in this report used non-SNIPPV. The main problem may be the lack of devices that are able to synchronize and approved for use on newborns for noninvasive ventilation. The Graseby capsule is not available in the United States for SNIPPV, and the infant flow SiPAP system driver is not approved by the U.S. Food and Drug Administration. The usefulness of the NAVA system, even though it seems promising, has still to be proven in RCTs. Synchronized ventilator generated NIPPV is the only NIPPV mode consistently shown to provide a benefit over nCPAP.³²

At our institution, flow SNIPPV has been applied since 2004, provided by a neonatal nasal ventilator (Giulia®).

The synchronization effectiveness of this device has been proven in a simulated neonatal model²³ highlighting that the Giulia flow sensor is capable of detecting very small “spontaneous” inspiratory volumes (0.021 ± 0.02 mL) and flows (3 mL/second) and that its performance is not affected by the amount of leakage. The steady component of flow generated by the continuous variable leaks is quantified and deducted, while the fast variations of flow due to spontaneous breathing are used to trigger the ventilator. The dead space of the transducer is remarkably reduced (1 mL) as it is enclosed in the joint between the nasal cannula and the Y-piece.

Clinical trials using this device have shown its efficacy to prevent extubation failure when compared with nCPAP (10 vs. 30%),²⁵ to decrease intubation rates when used in RDS after surfactant administration (6.1 vs. 35.5%),²⁶ and to reduce the apnea episodes compared with nCPAP and non-SNIPPV.²⁷

In our study, SNIPPV applied instead of invasive ventilation in preterm infants with respiratory failure is safe and effective in 66% of cases. Success rates for elective use are higher (92%), and even though we are unable to confirm how many of these patients will be reintubated without SNIPPV support because of the lack of a control group, all these infants were classified as needing high respiratory assistance or nCPAP extubation had recently failed so, in clinical practice, they would not have been extubated otherwise.

The simplicity and wide availability of nCPAP systems make it the most suitable first-line noninvasive respiratory treatment for preterm infants, but early predictors of nCPAP failure and safe extubation parameters should be established to provide a precocious SNIPPV support to reduce iMV exposure.

Since the implementation of SNIPPV use in the respiratory management of preterm infants, we have found an increase in the survival rate of BPD with a decrease in the rates of death or severity of BPD, but it should be noted that there were also other modifications in respiratory management during this period, including the administration of surfactant using less invasive techniques and an increased use of high-frequency oscillatory ventilation for protective lung ventilation.

An RCT is needed to evaluate the effectiveness of synchronized nasal ventilation in reducing intubation and BPD rates in this select group of preterm infants in which nasal CPAP is not sufficient.

Limitations of the Study

This is a pragmatic observational study with limitations, including the small sample size and lack of randomization, but reflects the utility and safety of the technique in current clinical practices.

Conclusions

SNIPPV applied instead of or for the removal of MV avoids intubation in 74.4% of preterm infants with respiratory failure. No adverse effects were detected even if intubation

was finally needed. Effectiveness is lower when used for nCPAP failure when intubation criteria were achieved. SNIPPV support criteria should be specifically defined to ensure early SNIPPV application, mostly during the first days of life. An RCT is needed to analyze the effectiveness of SNIPPV over nCPAP in this select group of preterm infants, evaluating the long-term consequences of SNIPPV use in pulmonary function.

Conflict of Interest

All authors declare no conflict of interest and there is not financial support.

Clinical Trials Registration Number

NCT02628821.

Note

Approval for this study was obtained from the Local Ethics Committee.

Contribution

Cristina Ramos-Navarro has participated in the concept and design, analysis and interpretation of data, drafting and revising the manuscript and has approved the manuscript as submitted. Manuel Sanchez-Luna has participated in the concept and design, analysis and interpretation of data, and drafting and revising the manuscript and has approved the manuscript as submitted. Ester Sanz-Lopez has contributed to study design, data collection, and revising the manuscript and has approved the manuscript as submitted. Elena Maderuelo-Rodriguez has contributed to the concept and revising the manuscript and has approved the manuscript as submitted. Elena Zamora-Flores has contributed to the analysis and interpretation of data, and revising the manuscript and has approved the manuscript as submitted.

References

- 1 Wright CJ, Kirpalani H. Targeting inflammation to prevent bronchopulmonary dysplasia: can new insights be translated into therapies? *Pediatrics* 2011;128(1):111–126
- 2 van Kaam A. Lung-protective ventilation in neonatology. *Neonatology* 2011;99(4):338–341
- 3 Hillman NH, Moss TJ, Kallapur SG, et al. Brief, large tidal volume ventilation initiates lung injury and a systemic response in fetal sheep. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;176(6):575–581
- 4 Frank JA, Parsons PE, Matthay MA. Pathogenetic significance of biological markers of ventilator-associated lung injury in experimental and clinical studies. *Chest* 2006;130(6):1906–1914
- 5 Gharib SA, Liles WC, Klaff LS, Altemeier WA. Noninjurious mechanical ventilation activates a proinflammatory transcriptional program in the lung. *Physiol Genomics* 2009;37(3):239–248
- 6 Morley CJ, Davis PG, Doyle LW, Brion LP, Hascoet JM, Carlin JB; COIN Trial Investigators. Nasal CPAP or intubation at birth for very preterm infants. *N Engl J Med* 2008;358(7):700–708
- 7 Bose CL, Laughon MM, Allred EN, et al; ELGAN Study Investigators. Systemic inflammation associated with mechanical ventilation among extremely preterm infants. *Cytokine* 2013;61(1):315–322

- 8 Jobe AH, Kramer BW, Moss TJ, Newnham JP, Ikegami M. Decreased indicators of lung injury with continuous positive expiratory pressure in preterm lambs. *Pediatr Res* 2002;52(3):387-392
- 9 Hillman NH, Nitsos I, Berry C, Pillow JJ, Kallapur SG, Jobe AH. Positive end-expiratory pressure and surfactant decrease lung injury during initiation of ventilation in fetal sheep. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2011;301(5):L712-L720
- 10 Finer NN, Carlo WA, Walsh MC, et al; SUPPORT Study Group of the Eunice Kennedy Shriver NICHD Neonatal Research Network. Early CPAP versus surfactant in extremely preterm infants. *N Engl J Med* 2010;362(21):1970-1979
- 11 Dunn MS, Kaempf J, de Klerk A, et al; Vermont Oxford Network DRM Study Group. Randomized trial comparing 3 approaches to the initial respiratory management of preterm neonates. *Pediatrics* 2011;128(5):e1069-e1076
- 12 Meneses J, Bhandari V, Alves JG, Herrmann D. Noninvasive ventilation for respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial. *Pediatrics* 2011;127(2):300-307
- 13 Committee on Fetus and Newborn; American Academy of Pediatrics. Respiratory support in preterm infants at birth. *Pediatrics* 2014;133(1):171-174
- 14 Sweet DG, Carnielli V, Greisen G, et al; European Association of Perinatal Medicine. European consensus guidelines on the management of neonatal respiratory distress syndrome in preterm infants—2013 update. *Neonatology* 2013;103(4):353-368
- 15 Ammari A, Suri M, Milisavljevic V, et al. Variables associated with the early failure of nasal CPAP in very low birth weight infants. *J Pediatr* 2005;147(3):341-347
- 16 Dargaville PA, Aiyappan A, De Paoli AG, et al. Continuous positive airway pressure failure in preterm infants: incidence, predictors and consequences. *Neonatology* 2013;104(1):8-14
- 17 Jobe AH, Bancalari E. Bronchopulmonary dysplasia. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163(7):1723-1729
- 18 Stoll BJ, Hansen NI, Bell EF, et al; Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. Trends in care practices, morbidity, and mortality of extremely preterm neonates, 1993-2012. *JAMA* 2015;314(10):1039-1051
- 19 Cummings JJ, Polin RA; Committee on Fetus and Newborn, American Academy of Pediatrics. Noninvasive respiratory support. *Pediatrics* 2016;137(1):1-11
- 20 Barrington KJ, Bull D, Finer NN. Randomized trial of nasal synchronized intermittent mandatory ventilation compared with continuous positive airway pressure after extubation of very low birth weight infants. *Pediatrics* 2001;107(4):638-641
- 21 Friedlich P, Lecart C, Posen R, Ramicone E, Chan L, Ramanathan R. A randomized trial of nasopharyngeal-synchronized intermittent mandatory ventilation versus nasopharyngeal continuous positive airway pressure in very low birth weight infants after extubation. *J Perinatol* 1999;19(6 Pt 1):413-418
- 22 Khalaf MN, Brodsky N, Hurley J, Bhandari V. A prospective randomized, controlled trial comparing synchronized nasal intermittent positive pressure ventilation versus nasal continuous positive airway pressure as modes of extubation. *Pediatrics* 2001;108(1):13-17
- 23 Moretti CPP, Gizzi C, et al. Flow-synchronized nasal intermittent positive pressure ventilation in the preterm infant: development of a project. *J Pediatr Neonatal Individualized Med* 2013;2:e20211. Doi: 10.7363/020211
- 24 Moretti C, Gizzi C, Papoff P, et al. Comparing the effects of nasal synchronized intermittent positive pressure ventilation (nSIPPV) and nasal continuous positive airway pressure (nCPAP) after extubation in very low birth weight infants. *Early Hum Dev* 1999;56(2-3):167-177
- 25 Moretti C, Giannini L, Fassi C, Gizzi C, Papoff P, Colarizi P. Nasal flow-synchronized intermittent positive pressure ventilation to facilitate weaning in very low-birthweight infants: unmasked randomized controlled trial. *Pediatr Int* 2008;50(1):85-91
- 26 Gizzi C, Papoff P, Giordano I, et al. Flow-synchronized nasal intermittent positive pressure ventilation for infants <32 weeks' gestation with respiratory distress syndrome. *Crit Care Res Pract* 2012;2012:301818
- 27 Gizzi C, Montecchia F, Panetta V, et al. Is synchronised NIPPV more effective than NIPPV and NCPAP in treating apnoea of prematurity (AOP)? A randomised cross-over trial. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2015;100(1):F17-F23
- 28 Badiee Z, Nekooie B, Mohammadzadeh M. Noninvasive positive pressure ventilation or conventional mechanical ventilation for neonatal continuous positive airway pressure failure. *Int J Prev Med* 2014;5(8):1045-1053
- 29 Kattwinkel J, Perlman JM, Aziz K, et al; American Heart Association. Neonatal resuscitation: 2010 American Heart Association Guidelines for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. *Pediatrics* 2010;126(5):e1400-e1413
- 30 Ryan RM. A new look at bronchopulmonary dysplasia classification. *J Perinatol* 2006;26(4):207-209
- 31 Papile LA, Burstein J, Burstein R, Koffler H. Incidence and evolution of subependymal and intraventricular hemorrhage: a study of infants with birth weights less than 1,500 gm. *J Pediatr* 1978;92(4):529-534
- 32 Lemyre B, Davis PG, De Paoli AG, Kirpalani H. Nasal intermittent positive pressure ventilation (NIPPV) versus nasal continuous positive airway pressure (NCPAP) for preterm neonates after extubation. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;9(9):CD003212
- 33 Nesbitt G, Guy KJ, König K. Unplanned extubation and subsequent trial of noninvasive ventilation in the neonatal intensive care unit. *Am J Perinatol* 2015;32(11):1059-1063
- 34 Ramos-Navarro C, Sánchez-Luna M, Zeballos-Sarrato S, González-Pacheco N. Less invasive beractant administration in preterm infants: a pilot study. *Clinics (Sao Paulo)* 2016;71(3):128-134
- 35 Ryan CA, Finer NN, Peters KL. Nasal intermittent positive-pressure ventilation offers no advantages over nasal continuous positive airway pressure in apnea of prematurity. *Am J Dis Child* 1989;143(10):1196-1198
- 36 Owen LS, Morley CJ, Dawson JA, Davis PG. Effects of non-synchronised nasal intermittent positive pressure ventilation on spontaneous breathing in preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2011;96(6):F422-F428
- 37 Huang L, Mendler MR, Waitz M, Schmid M, Hassan MA, Hummler HD. Effects of synchronization during noninvasive intermittent mandatory ventilation in preterm infants with respiratory distress syndrome immediately after extubation. *Neonatology* 2015;108(2):108-114
- 38 Chang HY, Claire N, D'ugard C, Torres J, Nwajei P, Bancalari E. Effects of synchronization during nasal ventilation in clinically stable preterm infants. *Pediatr Res* 2011;69(1):84-89
- 39 Praud JP, Samson N, Moreau-Bussièrre F. Laryngeal function and nasal ventilatory support in the neonatal period. *Paediatr Respir Rev* 2006;7(Suppl 1):S180-S182
- 40 Hutchison AA, Bignall S. Non-invasive positive pressure ventilation in the preterm neonate: reducing endotrauma and the incidence of bronchopulmonary dysplasia. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2008;93(1):F64-F68
- 41 Moreau-Bussièrre F, Samson N, St-Hilaire M, et al. Laryngeal response to nasal ventilation in nonsedated newborn lambs. *J Appl Physiol (1985)* 2007;102(6):2149-2157

This document was downloaded for personal use only. Unauthorized distribution is strictly prohibited.



Less invasive beractant administration in preterm infants: a pilot study

Cristina Ramos-Navarro*, Manuel Sánchez-Luna, Susana Zeballos-Sarrato, Noelia González-Pacheco

Complutense University, Gregorio Marañón University Hospital, Biomedical Research Institute Gregorio Marañón, Neonatology Division, Madrid/Spain.

OBJECTIVES: The aims of this study were to assess the efficacy and feasibility of a new, less invasive surfactant administration technique for beractant replacement using a specifically designed cannula in preterm infants born at <32 weeks of gestation and to compare short- and long-term outcomes between this approach and standard treatment, consisting of intubation, administration of surfactant and early extubation to nasal continuous positive airway pressure.

METHOD: This was a single-center, prospective, open-label, non-randomized, controlled pilot study with an experimental cohort of 30 patients treated with less invasive surfactant administration and a retrospective control group comprising the 30 patients most recently treated with the standard approach. Beractant (4 ml/kg) was administered as an exogenous surfactant in both groups if patients on nasal continuous positive airway pressure during the first three days of life were in need of more than 30% F_{IO}₂. Clinicaltrials.gov: NCT02611284.

RESULTS: In the group with less invasive surfactant administration, beractant was successfully administered in all patients. Thirteen patients (43.3%) in the group with less invasive surfactant administration required invasive mechanical ventilation for more than 1 hour during the first 3 days of life, compared with 22 (73%) in the control group ($p < 0.036$). The rate of requiring invasive mechanical ventilation for more than 48 hours was similar between the infants in the two groups (46% vs. 40%, respectively). There were no differences in other outcomes.

CONCLUSION: The administration of beractant (4 ml/kg) using a less invasive surfactant administration technique with a specifically designed cannula for administration is feasible. Moreover, early invasive mechanical ventilation exposure is significantly reduced by this method compared with the strategy involving intubation, surfactant administration and early extubation.

KEYWORDS: Beractant; Feasibility Studies; Infant; Premature; Non-Invasive Ventilation.

Ramos-Navarro C, Sánchez-Luna M, Zeballos-Sarrato S, González-Pacheco N. Less invasive beractant administration in preterm infants: a pilot study. *Clinics*. 2016;71(3):128-134

Received for publication on November 26, 2015; First review completed on December 18, 2015; Accepted for publication on December 18, 2015

E-mail: cristinaramosnavarro@yahoo.es

*Corresponding author

INTRODUCTION

Over the last few years, there has been a trend of less invasive respiratory management among preterm infants due to the association between invasive mechanical ventilation (iMV) and bronchopulmonary dysplasia (BPD) development. Currently, applying nasal continuous positive airway pressure (nCPAP) from birth combined with early surfactant administration to avoid iMV is a standard of care in preterm infants (1,2).

Until recently, exogenous surfactant administration has required intubation and positive pressure ventilation (PPV) during instillation. This implies that certain infants managed

with nCPAP have had to be intubated only for the purpose of administering exogenous surfactant. Early surfactant treatment improves respiratory outcomes in patients with respiratory distress syndrome (RDS) (3), but as endotracheal intubation can be hazardous (4,5) and iMV exposure can induce lung injuries (6), the potential benefit of surfactant treatment is counterbalanced by ventilator-induced damage. To reduce iMV exposure, early extubation after surfactant administration (intubation-surfactant-extubation, or INSURE) has been proposed, but iMV is still required during surfactant administration and in certain cases (7-19%), extubation cannot be performed after treatment (7,8). To prevent endotracheal intubation and iMV during and after surfactant administration, the decision to administer exogenous surfactant can occasionally be delayed.

To prevent intubation but ensure early surfactant administration, several techniques for "less invasive surfactant administration" (LISA) have been described recently. In these techniques, the exogenous surfactant can be delivered without tracheal intubation, instead using nasopharyngeal instillation (9), laryngeal mask placement (10) or aerosolization (11).

Copyright © 2016 CLINICS – This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons License (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>) which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium or format, provided the original work is properly cited.

No potential conflict of interest was reported.

DOI: 10.6061/clinics/2016(03)02



However, none of these methods is currently ready for application. Another more widely used method is to use a thin catheter while the infant breathes spontaneously, supported with nCPAP. A thin (5- to 6-gauge) feeding tube has been used, with the disadvantage of needing to use a Magill forceps for its placement (12-15).

To address this problem, certain researchers have modified the technique by using a more stable vascular catheter (16-18). This method has been analyzed in comparative studies. A recent review that included 2,361 treated neonates (19) concluded that exogenous surfactant administration via a thin catheter might be an efficacious and safe method, with a potential reduction in the need for mechanical ventilation within the first 72 hours of birth compared with standard care. In the present study, to reduce invasiveness and ensure security, we tested a specifically designed surfactant replacement tube that is rigid enough to be placed in the trachea without the need to employ any forceps and that has a blunt tip to avoid any possible damage during placement. Beractant (Survanta®) is a natural surfactant not documented for use in the LISA technique; the high-volume dose needed (4 ml/kg) is probably a concern limiting its use. The particular aims of this study were to assess the feasibility and effectiveness of 100 mg/kg (4 ml/kg) beractant administered by LISA using a specifically designed surfactant replacement tube and to compare the short- and long-term respiratory outcomes between patients treated with this approach and a cohort of similar historical controls.

■ MATERIALS AND METHODS

This single-center, prospective, open-label, non-randomized, historically controlled pilot study involved an experimental cohort of 30 patients treated with a new LISA technique and a retrospective control group comprising the 30 patients most recently treated with surfactant using the standard method who met the inclusion criteria. Preterm infants born at <32 weeks of gestation (WG) and breathing spontaneously on nCPAP during the first three days of life who met the exogenous surfactant administration criteria (Table 1) were eligible to enroll in the study. Infants who met the intubation criteria (Table 1) at the moment of surfactant administration were excluded from both groups.

Treatment cohort (LISA)

All preterm infants born at <32 WG between October 2013 and November 2014 who met the inclusion criteria were managed using the new LISA technique and enrolled in the study group. All infants were supported with nCPAP (5-8 cmH₂O) while breathing spontaneously during instillation, delivered by an Infant Flow Driver® device (Care

Fusion, San Diego, CA, USA) via short bi-nasal prongs. All preterm infants were properly positioned by a second attending person, who contained the infant and facilitated tucking during the procedure. The use of oral sucrose or breast milk 2 minutes before the procedure was encouraged to minimize the need for sedatives and opioids, but this use was allowed at the discretion of the attending neonatologist. A 5-gauge French, gamma-sterilized, multi-access catheter specifically designed (Figure 1) to deliver surfactants in neonates/pediatric patients (KimVent Trach Care Technology®, Kimberly-Clark Health Care, West Malling, Kent, United Kingdom) was placed 1-2 cm below the vocal cords by direct laryngoscopy, without the use of a Magill forceps. Correct positioning of the catheter tip was ensured based on the numeric marks on the catheter. Beractant was used as the exogenous natural surfactant, (100 mg/kg; 4 ml/kg) and was administered in two aliquots over 1-3 minutes. All infants were monitored by continuous electrocardiogram (EKG) and peripheral pulse oximetry. Positive pressure inflation (PPI) was given using a mask and bag only if the infant was apneic or if bradycardia developed, despite the interruption of the procedure. During surfactant instillation, gastric aspiration was performed through a standard nasogastric feeding tube to discount any misplacement of the surfactant catheter. The surfactant administration catheter was removed after surfactant instillation and nCPAP support was maintained, with F_iO₂ adjusted for 90-95% target SpO₂. A second dose of surfactant was administered during the first 3 days of life if more than 40% F_iO₂ was needed while on nCPAP with at least 6 cmH₂O pressure. All infants received prophylactic intravenous caffeine citrate (loading dose of 20 mg/kg, followed by 5 mg/kg/d) during the first 8 hours of life. LISA failure was considered when intubation during the first three days of life was required.

Historical cohort (standard treatment)

The control group was collected from the period immediately before the study's initiation (from June 2012 to September 2013). This cohort comprised preterm infants born at <32 WG who met the inclusion criteria. Standard management was performed using beractant (4 ml/kg) after endotracheal intubation. A multi-access catheter designed to deliver surfactants in neonates/pediatric patients (KimVent Trach Care Technology®, Kimberly-Clark Health Care, West Malling, Kent, United Kingdom) was pre-connected to the

Table 1 - Surfactant administration and intubation criteria in preterm infants on nCPAP PEEP ≥ 6cmH₂O (control and less invasive surfactant administration groups).

Surfactant Administration Criteria	Intubation Criteria
First dose: F _i O ₂ > 30% (SpO ₂ 90-95%)	F _i O ₂ > 50% (SpO ₂ 90-95%)
Second dose: F _i O ₂ > 40% (SpO ₂ 90-95%)	Apnea episodes (>4h or more than 1 requiring PPV)
	Respiratory acidosis, pCO ₂ > 65 mmHg and pH < 7.20 in arterial or capillary samples

PEEP: Positive end-expiratory pressure.

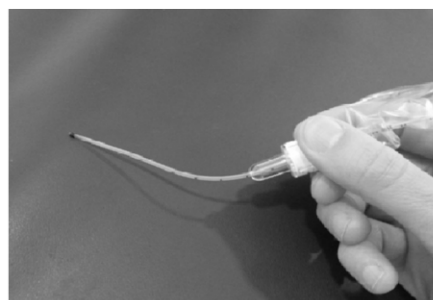


Figure 1 - A 5-gauge French, gamma-sterilized, multi-access catheter specifically designed to deliver surfactants in neonates/pediatric patients.

LISA in preterm infants
Ramos-Navarro C et al.



CLINICS 2016;71(3):128-134

endotracheal tube and used for surfactant administration without having to disconnect the ventilator. While surfactant was administered, all infants were connected to pressure support ventilation (PSV) combined with volume guarantee (VG), Dräger VN500 ventilator (Dräger Medical, Lübeck, Germany). A tidal volume of 4 ml/kg was initially employed.

After surfactant administration, all infants were to be extubated, in accordance with our institutional extubation guidelines, if $F_{iO_2} < 0.35$, for a target SpO_2 of $> 90\%$, and if a consistent respiratory effort was present. Extubation was supported with nCPAP in all patients.

Outcomes

The primary endpoint was the percentage of patients who required more than 1 hour of mechanical ventilation during the first three days of life. Secondary endpoints were the need for iMV at any time, its duration and the requirement of a second dose of surfactant. Other outcomes collected were the incidence of patent ductus arteriosus (PDA), BPD (moderate to severe according to the physiological definition (17)) or air leaks.

To assess the feasibility of the technique, the number of attempts to catheterize the trachea was recorded, as was the number of bradycardia episodes (< 100 bpm) needing PPI during instillation, the number of surfactant reflux cases and any misplacement of the catheter. The effectiveness of surfactant administration was assessed in both groups based on reduction of the F_{iO_2} requirement by more than 20%.

Statistical analysis

A convenience sample size of 30 patients in each group was selected for this pilot study.

Variables of interest are expressed as percentages, as means (standard deviations) for normally distributed continuous variables and as medians (ranges) for non-normally distributed variables according to the Kolmogorov-Smirnov test. Fisher's exact test (two-tailed) or the Mann-Whitney's U test was used to establish baseline differences between the infants in the LISA and control cohorts. Additionally, logistic regression analysis was used to investigate the association between the LISA and standard treatment procedures and the need for mechanical ventilation. These analyses were adjusted for the effects of gestational age (GA) and the Critical Risk Index for Babies (CRIB) score. Selected clinical variables were compared between LISA success and LISA failure through a univariate comparison. A p value of < 0.05 was considered statistically significant. The data were analyzed using SPSS package version 19.0 (SPSS, Chicago, IL, USA) for Windows.

ETHICS

The Institutional Ethics Committee approved the study and written consent was also obtained for the prospective LISA cohort.

RESULTS

From October 2013 to November 2014, 98 preterm infants were born at < 32 WG at our level III institution. Overall, 65.3% of infants ($n=64$) could be managed without intubation at birth. A total of 23 of the patients on nCPAP from birth met the surfactant administration criteria and were included in the study group. In addition, seven patients who were intubated in the delivery room for stabilization and extubated after surfactant treatment met the inclusion criteria for their second dose of surfactant, so a total of 30 patients were included in the study group.

From June 2012 to September 2013 (the control period), 148 infants were born at < 32 WG, and 96 (64.8%) did not need intubation at birth. Of these 96 spontaneously breathing patients supported with nCPAP, 35 met the inclusion criteria. We selected the 30 patients born immediately before to form the control group.

There were no differences between the two groups in terms of baseline characteristics or prenatal risk factors, except for the Clinical Risk Index for Babies (CRIB) Score, which was significantly higher in the LISA group, indicating higher initial severity in clinical status (Table 2).

Beractant (4 ml/kg) was administered in both groups.

The LISA technique was feasible in all of the patients and was executed by a senior neonatologist in 23 patients and by a neonatology fellow in 7 patients. The catheter was properly inserted in all patients and the surfactant was administered without any significant incident. None of the patients in the LISA group required intubation for surfactant administration. For all patients who did need intubation, this was performed more than 1 hour after the procedure. The surfactant was specifically administered in two divided aliquots over 1-2 minutes and all infants exhibited hemodynamic stability during and after the procedure. A F_{iO_2} reduction of more than 20% during the first hour after surfactant administration was observed in 73.3% of the LISA group, compared with 86.6% in the control group ($p > 0.05$). Slight reflux of the surfactant was observed in 2 patients (6.7%) in the LISA group, and an adequate response to surfactant was noted in both groups. No sedatives were given in the LISA group. In the control group, analgesics

Table 2 - Baseline characteristics of the study population.

	LISA N=30	STANDARD TREATMENT N=30	p (95% CI)
Gestational age (weeks), mean	28.4	29.1	0.15
N \leq 29 weeks	17	14	
N $>$ 29 weeks	13	16	
Birth weight (grams), mean	1058	1232	0.26
Male gender, n(%)	12(40)	18(60)	0.12
Prenatal steroids, n(%)	22(73)	21(70)	0.42
C-section, n(%)	24(80)	22(73.3)	0.54
Intubation at delivery, n(%)	7(23.3)	0	0.05
CRIB score, mean;SD	4;3.08	1.9;2.09	0.003
Age at procedure (hours), mean	11.4	11	0.76
First dose of surfactant, n(%)	23(76.7)	30(100)	0.005
F_{iO_2} prior to surfactant administration, %	42	40	0.59

C-section: Caesarean section.



Table 3 - Postnatal respiratory management of less invasive surfactant administration and INSURE groups.

	LISA N=30	STANDARD TREATMENT N=30	p (95% CI)
Gestational age (weeks), median	28.4	29.1	0.15
Age at procedure (hours), mean(SD)	11.4(14.7)	11(14.7)	0.76
2 or more attempts, n(%)	5(16.7)	-	
Bradycardia (> 10 seg), n(%)	3(10)	-	
Surfactant reflux, n(%)	2(6.7)	-	
F _i O ₂ before procedure, %	42	40	0.58
F _i O ₂ reduction (> 20%), n(%)	22(73.3)	26(86.6)	0.08
Second dose of surfactant, n(%)	10(33.3)	9(30)	0.39
Pneumothorax, n(%)	2(6.7)*	1(3.3)	0.55
iMV > 1 hour during first 3 days, n(%)	13(43)	22(73)	0.036
Total iMV (hours)	84.12	82.22	0.37
PDA, n(%)	11(36.7)	12(40)	0.79
Death or BPD (I-III), n(%)	8(26.6)	9(30)	0.61
Pharmacological analgesics, n(%)	0(0%)	9(30%)	<0.05

* previously.

LISA: less invasive surfactant administration.

BPD: bronchopulmonary dysplasia; iMV: invasive mechanical ventilation; PDA: patent ductus arteriosus; PPI: positive pressure inflations; SD: standard deviation.

(morphine or fentanyl) were administered in 9 infants (30%). The failure rate was 77.7% in the control group in which analgesics were administered compared with 62% in the control group in which analgesics were not used ($p > 0.05$).

(RR: 3.208; 95% CI 1.545-6.664; $p = 0.012$) (Table 4). Patients with LISA failure had longer endotracheal mechanical ventilation than the group with LISA success did (median number of days: 196.46 vs. 9.18, respectively; $p = 0.04$).

Primary outcome

Thirteen patients (43.3%) in the LISA group required iMV for more than one hour during the first three days of life, compared with 22 (73%) in the standard treatment control group (OR: 3.596; 95% CI 1.216-10.638; $p = 0.02$). After adjustment for GA and the CRIB score, the benefit of the LISA technique was even more evident (OR 6.484; 95% CI 1.689-24.893; $p = 0.006$).

Secondary outcomes

Secondary outcomes are shown in Table 3. There were no statistically significant differences in the need for a second dose of surfactant, the duration of mechanical ventilation, or the PDA or BPD incidence rate. The rate requiring iMV for more than 48 hours was similar between the infants in the two groups (46% vs. 40%, respectively) (Figure 2). The risk factors associated with LISA failure were a lower GA and a lack of reduction in F_iO₂ after surfactant administration

DISCUSSION

The LISA technique using a specifically designed catheter for 4 ml/kg beractant administration is feasible and safe and decreases early iMV exposure in comparison with standard treatment. To our knowledge, this is the first study of a LISA technique using beractant as the exogenous surfactant and a specifically designed catheter for surfactant administration.

Currently, avoidance of intubation is one of the main targets in respiratory management among preterm infants, especially in the first few hours of life, due to the association between ventilator-induced lung injury and BPD (6). In addition, early surfactant administration improves respiratory outcomes compared with later use in patients with RDS (1,20). The decision to administer surfactant in a patient with spontaneous breathing is difficult and is occasionally delayed to avoid intubation and invasive ventilation through the endotracheal tube. Even with the INSURE method, a brief period of PPV is required and at times, extubation cannot be rapidly performed (7,8). In the

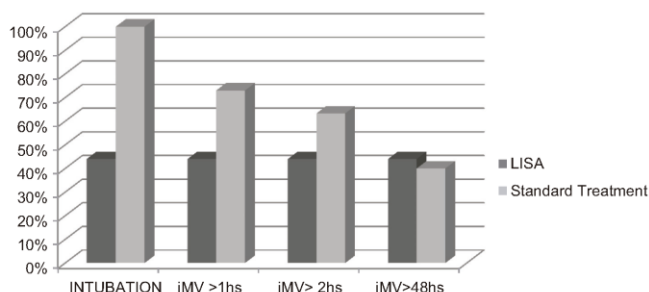


Figure 2 - Patients who needed intubation and invasive mechanical ventilation after less invasive surfactant administration or standard treatment.



Table 4 - Comparison of variables between the less invasive surfactant administration success and failure groups.

	LISA Failure N=13	LISA Success N=17	p (95% CI)
Gestational age (weeks), mean(SD)	27.4(1.61)	29.1(2.02)	0.02
Birth weight (grams), mean(SD)	992(387)	1108 (397)	0.263
Prenatal corticosteroids, n(%)	9(69.2)	13(76.5)	0.691
Intubation at delivery, n(%)	30.8	17.6	0.4
Age at procedure (hours), mean(SD)	8.4(9.6)	13.7(17.7)	0.7
F ₁ O ₂ before procedure, mean(SD)	4.6(37.6)	21.6(46)	0.5
F ₁ O ₂ reduction after surfactant (>20%), n(%)	6(46.2)	16(94.1)	0.003
PPI during instillation, n(%)	2(15.4)	1(5.9)	0.39
PDA, %	46	29.4	0.3
Total iMV (hours), mean(SD)	196.46(244)	9.18(18.7)	0.04
Pneumothorax, n(%)	2(15.4)	0	0.09
BPD (I-II), %	30.8	25.6	0.907

LISA: less invasive surfactant administration.

BPD: bronchopulmonary dysplasia; iMV: invasive mechanical ventilation; PPI: positive pressure inflations; SD: standard deviation.

present study, 73% of infants were exposed to iMV for more than 1 hour after surfactant treatment in the control group. Possible reasons for prolonged ventilation were the use of analgesic with impairment in respiratory drive and a high ventilator requirement after surfactant administration.

A current controversy surrounding this issue relates to the use of sedatives and analgesics. One of the main reasons for INSURE failure in many reports is apnea or insufficient respiratory drive related to sedative use in many cases (21). In fact, there is insufficient safety evidence to recommend a drug and dose to be used in preterm infants during the intubation procedure, particularly if the respiratory drive must be preserved (22,23). The AMV trial (19) evidenced a high risk of non-invasive surfactant failure in those infants in whom sedation was administered (60% vs. 22%).

The use of pharmacological analgesics was allowed in both groups in the present study, at the recommendation of the attending neonatologist. However, for LISA treatment, specific non-pharmacological measures were established to reduce the need for sedatives. Major concern about the need for a preserved respiratory drive, the positive effect of contention and sucrose or breast milk (22) and the performance of this technique by a senior neonatologist probably contributed to the lack of use of sedatives in the LISA group, in contrast to the 30% analgesic use in the control group. Even though apnea due to analgesic use can contribute to an increased rate of iMV after surfactant administration, we did not find significant differences in the rate of iMV over more than 1 hour in the control group in which analgesics were administered compared with the control group in which analgesics were not used (77.7% vs. 62%, respectively; $p > 0.05$). The LISA technique was performed in only one attempt in 83.3% of cases. We believe that by simplifying the technique, it can be performed easily, with a very short laryngoscopy time; as a result, the use of analgesics or sedation will not be necessary. Properly preventing sedative use ensures the respiratory drive and also avoids the drop in blood pressure and impairment of cerebral perfusion that have been observed in preterm infants after sedative use (20-22). This lack of analgesic use has been reported in several previously published trials of LISA techniques (18,24-26).

The use of a specifically designed tube for surfactant administration, one that is rigid enough to prevent the use of forceps but that has a soft tip to prevent cord damage, made the technique presented here easy and safe. Despite the increased amount of beractant administered (4 ml/kg) compared with other surfactant concentrations, it was well

tolerated and patients did not experience adverse effects. The rates of surfactant reflux and bradycardia during instillation (6.7% and 10%, respectively) in this study were similar to those in other reports (20-40%) (16,19,23). However, a slight drop (>100 bpm) in heart rate was more frequently observed (30%), which was resolved by transient interruption of the procedure until resolution. To our knowledge, no other studies have examined the use of beractant via a LISA technique. The AMV trial (19) included 14 patients in whom beractant was administered by a less invasive technique, but no specific details of the procedure were reported.

Regarding surfactant administration effectiveness (more than 20% F₁O₂ reduction), no differences were found between the groups ($p=0.08$). All infants not responding to surfactant administration by LISA required iMV. In this group, a second dose of surfactant was administered in 62.2% of cases ($n=5$), with one administered by LISA and the others administered after intubation. Once again, F₁O₂ reduction was not observed. The total rate of requiring a second dose of surfactant was similar between the infants in the two groups (33.3% in the LISA group and 30% in the control group). This finding was in contrast to the observation by Aguar et al. (24) that the non-invasive surfactant group received a second dose of surfactant at a significantly higher frequency compared with the INSURE group. This fact supported the researchers' hypothesis that attributes intergroup differences to a higher dose of surfactant applied in the INSURE group (200 mg/kg) compared with the less invasive group (100 mg/kg), rather than being caused by the technique itself. In contrast, in the present study, 100 mg/kg was administered in both groups. A second dose was administered by the LISA technique in 3 patients, one of whom did not require iMV. Patients who needed intubation after LISA required prolonged ventilation, with a duration of more than 48 hours in all cases. This rate (46%) was similar to that for the standard method (40%) (Figure 2). No significant differences between the groups were found for the other outcomes (Table 3). It seems that by changing the technique, we can avoid unnecessary early intubations for surfactant treatment but that more severe ill infants will still require mechanical ventilation.

The benefit of surfactant administration by this technique is the avoidance of the use of unnecessary iMV around surfactant administration, which can trigger an inflammatory response in the lung and systemic circulation (6,27). This systemic repercussion could explain the positive effect of LISA on survival, without major complications, found in a recently published



randomized controlled trial by Kribs et al. (28). Additionally, iMV during surfactant administration has been shown to reduce the effect of the surfactant administered (29,30), contributing to impaired respiratory evolution. The LISA technique allows early surfactant administration without the fear of unnecessary iMV exposure and spontaneous breathing during LISA may contribute to a better distribution of surfactant.

In the present study, no significant difference was found in the death or BPD (II-III) rate between the LISA group (26.6%) and the control group (30%) (Table 3). A recent review of 2,630 patients found no statistically significant reduction in BPD with surfactant administration via a thin catheter when compared with INSURE or standard care (16,30).

In our study, all BPD patients in the LISA group had moderate BPD (type II). There were 2 infants with severe BPD in the control group. Even though no difference in oxygen dependency was found at 36 WG, long-term follow-up with an appropriate sample size is needed to assess any possible beneficial effects of avoiding early intubations using this technique on long-term lung function.

Based on the variables included in the univariate comparison between the LISA success and failure groups, the risk factors associated with LISA failure were a lower GA and a lack of reduction in F_{iO_2} (Table 4).

Limitations

In this feasibility pilot study, the prospective study group was compared with a historical control group. There was temporal bias caused by the evolution of medical practice and technology, although this bias was reduced because the control group consisted of immediately before born preterm infants that met the same surfactant administration criteria as LISA group. The reasons for prolonged iMV after standard treatment could not be properly collected in certain patients. Moreover, due to the low number of patients included, the study was not powered to examine the BPD outcome.

The LISA technique using a KimVent catheter for 4 ml/kg beractant administration is feasible and safe and reduces iMV exposure in the first 3 days of life compared with the previously established standard method. There are no differences in other outcomes. The risk factors associated with LISA failure were a lower GA and a lack of reduction in F_{iO_2} after surfactant administration. LISA failure indicates more severe RDS that requires prolonged mechanical ventilation.

ACKNOWLEDGMENTS

The authors would like to thank Adriana López-Pineda for assistance in drafting and editing the manuscript.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Ramos-Navarro C and Sánchez-Luna M participated in the study conception and design, the analysis and interpretation of the data, drafting and revision of the manuscript as submitted. Zeballos-Sarrato S participated in the study conception and the revision of the manuscript as submitted. González-Pacheco N participated in the analysis and interpretation of the data of the manuscript as submitted.

REFERENCES

1. Polin RA, Carlo WA, Newborn CoFa, Pediatrics AAO. Surfactant replacement therapy for preterm and term neonates with respiratory distress. *Pediatrics*. 2014;133(1):156-63.

2. Sweet DG, Carnielli V, Greisen G, Hallman M, Ozek E, Plavka R, et al. European consensus guidelines on the management of neonatal respiratory distress syndrome in preterm infants—2013 update. *Neonatology*. 2013;103(4):353-68.

3. Stevens TP, Harrington EW, Blennow M, Soll RF. Early surfactant administration with brief ventilation vs. selective surfactant and continued mechanical ventilation for preterm infants with or at risk for respiratory distress syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007(4):CD003063.

4. O'Donnell CP, Kamlin CO, Davis PG, Morley CJ. Endotracheal intubation attempts during neonatal resuscitation: success rates, duration, and adverse effects. *Pediatrics*. 2006;117(1):e16-21.

5. Committee on F, Newborn, American Academy of P. Respiratory support in preterm infants at birth. *Pediatrics*. 2014;133(1):171-4.

6. Carvalho CG, Silveira RC, Procianny RS. Ventilator-induced lung injury in preterm infants. *Rev Bras Ter Intensiva*. 2013;25(4):319-26.

7. Verder H, Albertsen P, Ebbesen F, Greisen G, Robertson B, Bertelsen A, et al. Nasal continuous positive airway pressure and early surfactant therapy for respiratory distress syndrome in newborns of less than 30 weeks' gestation. *Pediatrics*. 1999;103(2):E24.

8. Bohlin K, Gudmundsdottir T, Katz-Salamon M, Jonsson B, Blennow M. Implementation of surfactant treatment during continuous positive airway pressure. *J Perinatol*. 2007;27(7):422-7. <http://dx.doi.org/10.1038/sj.jp.7211754>.

9. Kattwinkel J, Robinson M, Bloom BT, Delmore P, Ferguson JE. Technique for intrapartum administration of surfactant without requirement for an endotracheal tube. *J Perinatol*. 2004;24(6):360-5. <http://dx.doi.org/10.1038/sj.jp.7211103>.

10. Tevisanuto D, Grazzina N, Ferrarese P, Micaglio M, Verghese C, Zanardo V. Laryngeal mask airway used as a delivery conduit for the administration of surfactant to preterm infants with respiratory distress syndrome. *Biol Neonate*. 2005;87(4):217-20. <http://dx.doi.org/10.1159/000083370>.

11. Finer NN, Merritt TA, Bernstein G, Job L, Mazela J, Segal R. An open label pilot study of Aerosurf® combined with nCPAP to prevent RDS in preterm neonates. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv*. 2010;23(5):303-9. <http://dx.doi.org/10.1089/jamp.2009.0758>.

12. Verder H, Agertoft L, Albertsen P, Christensen NC, Curstedt T, Ebbesen F, et al. [Surfactant treatment of newborn infants with respiratory distress syndrome primarily treated with nasal continuous positive air pressure. A pilot study]. *Ugeskr Laeger*. 1992;154(31):2136-9.

13. Kribs A. Early administration of surfactant in spontaneous breathing with nCPAP through a thin endotracheal catheter—an option in the treatment of RDS in ELBW infants? *J Perinatol*. 2009;29(3):256. <http://dx.doi.org/10.1038/jp.2008.245>.

14. Kribs A, Pillekamp E, Hünsele C, Vierzig A, Roth B. Early administration of surfactant in spontaneous breathing with nCPAP: feasibility and outcome in extremely premature infants (postmenstrual age < =27 weeks). *Paediatr Anaesth*. 2007;17(4):364-9. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1460-9592.2006.02126.x>.

15. Kribs A. How best to administer surfactant to VLBW infants? *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2011;96(4):F238-40.

16. Dargaville PA, Aiyyappan A, De Paoli AG, Kuschel CA, Kamlin CO, Carlin JB, et al. Minimally-invasive surfactant therapy in preterm infants on continuous positive airway pressure. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2013;98(2):F122-6.

17. Aguar M, Nuñez A, Cubells E, Cernada M, Dargaville PA, Vento M. Administration of surfactant using less invasive techniques as a part of a non-aggressive paradigm towards preterm infants. *Early Hum Dev*. 2014;90 Suppl 2:S57-9. [http://dx.doi.org/10.1016/S0378-3782\(14\)50015-1](http://dx.doi.org/10.1016/S0378-3782(14)50015-1).

18. Dargaville PA, Kamlin CO, De Paoli AG, Carlin JB, Orsini F, Soll RF, et al. The OPTIMIST-A trial: evaluation of minimally-invasive surfactant therapy in preterm infants 25-28 weeks gestation. *BMC Pediatr*. 2014;14:213. <http://dx.doi.org/10.1186/1471-2431-14-213>.

19. More K, Sakhuja P, Shah PS. Minimally invasive surfactant administration in preterm infants: a meta-narrative review. *JAMA Pediatr*. 2014;168(10):901-8. <http://dx.doi.org/10.1186/1471-2431-14-165>.

20. Lopez E, Gascoin G, Flamant C, Merhi M, Tourneux P, Baud O, et al. Exogenous surfactant therapy in 2013: what is next? Who, when and how should we treat newborn infants in the future? *BMC Pediatr*. 2013;13:165. <http://dx.doi.org/10.1186/1471-2431-14-165>.

21. de Kort EH, Reiss IK, Simons SH. Sedation of newborn infants for the INSURE procedure, are we sure? *Biomed Res Int*. 2013;2013:892974. <http://dx.doi.org/10.1155/2013/892974>.

22. McPherson C. Sedation and analgesia in mechanically ventilated preterm neonates: continue standard of care or experiment? *J Pediatr Pharmacol Ther*. 2012;17(4):351-64. <http://dx.doi.org/10.5863/1551-6776-17.4.351>.

23. McPherson C, Grunau RE. Neonatal pain control and neurologic effects of anesthetics and sedatives in preterm infants. *Clin Perinatol*. 2014;41(1):209-27. <http://dx.doi.org/10.1016/j.clp.2013.10.002>.

24. Kamaz HG, Endeve O, Cnopolat FE, Mutlu B, Dilmen U. Surfactant Administration via Thin Catheter During Spontaneous Breathing: Randomized Controlled Trial. *Pediatrics*. 2013;131(2):e502-e9.

25. Aguar M, Cernada M, Brugada M, Gimeno A, Gutierrez A, Vento M. Minimally invasive surfactant therapy with a gastric tube is as effective as

LISA in preterm infants
Ramos-Navarro C et al.



CLINICS 2016;71(3):128-134

- the intubation, surfactant, and extubation technique in preterm babies. *Acta Paediatr.* 2014;103(6):e229-33, <http://dx.doi.org/10.1111/apa.12611>.
26. Klebermass-Schrehof K, Wald M, Schwindt J, Grill A, Prusa AR, Haiden N, et al. Less invasive surfactant administration in extremely preterm infants: impact on mortality and morbidity. *Neonatology.* 2013;103(4):252-8, <http://dx.doi.org/10.1159/000346521>.
27. Bohrer B, Silveira RC, Neto EC, Procianny RS. Mechanical ventilation of newborns infant changes in plasma pro- and anti-inflammatory cytokines. *J Pediatr.* 2010;156(1):16-9, <http://dx.doi.org/http://dx.doi.org/10.1016/j.jpeds.2009.07.027>.
28. Kribs A, Roll C, Gopel W, Wieg C, Groneck P, Laux R, et al. Nonintubated Surfactant Application vs Conventional Therapy in Extremely Preterm Infants: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Pediatr.* 2015;169(8):723-30, <http://dx.doi.org/10.1001/jamapediatrics.2015.0504>.
29. Bohlin K, Bouhafs RK, Jarstrand C, Curstedt T, Blennow M, Robertson B. Spontaneous breathing or mechanical ventilation alters lung compliance and tissue association of exogenous surfactant in preterm newborn rabbits. *Pediatr Res.* 2005;57(5 Pt 1):624-30, <http://dx.doi.org/10.1203/01.PDR.0000156502.84909.BC>.
30. Bjorklund LJ, Ingimarsson J, Curstedt T, John J, Robertson B, Werner O, et al. Manual ventilation with a few large breaths at birth compromises the therapeutic effect of subsequent surfactant replacement in immature lambs. *Pediatr Res.* 1997;42(3):348-55, <http://dx.doi.org/10.1203/00006450-199709000-00016>.

ORIGINAL ARTICLE

Using very high frequencies with very low lung volumes during high-frequency oscillatory ventilation to protect the immature lung. A pilot study

N González-Pacheco, M Sánchez-Luna, C Ramos-Navarro, N Navarro-Patiño and AR-S de la Blanca

OBJECTIVE: High-frequency oscillatory ventilation (HFOV) has been described as a rescue therapy in severe respiratory distress syndrome (RDS) with a potential protective effect in immature lungs. In recent times, HFOV combined with the use of volume guarantee (VG) strategy has demonstrated an independent effect of the frequency on tidal volume to increase carbon-dioxide (CO_2) elimination. The aim of this study was to demonstrate the feasibility of using the lowest tidal volume on HFOV+VG to prevent lung damage, maintaining a constant CO_2 elimination by increasing the frequency.

STUDY DESIGN: Newborn infants with RDS on HFOV were prospectively included. After adequate and stable ventilation using a standard HFOV strategy, the tidal volume was fixed using VG and decreased while the frequency was increased to the highest possible to maintain a constant CO_2 elimination. Pre- and post- PCO_2 , delta pressure and tidal volume obtained in each situation were compared.

RESULT: Twenty-three newborn infants were included. It was possible to increase the frequency while decreasing the tidal volume in all patients, maintaining a similar CO_2 elimination, with a tendency to a lower mean PCO_2 after reaching the highest frequency. High-frequency tidal volume was significantly lower, 2.20 ml kg^{-1} before vs 1.59 ml kg^{-1} at the highest frequency.

CONCLUSION: It is possible to use lower delivered tidal volumes during HFOV combined with VG and higher frequencies with adequate ventilation to allow minimizing lung injury.

Journal of Perinatology advance online publication, 7 January 2016; doi:10.1038/jp.2015.197

INTRODUCTION

Despite advances in neonatal care, respiratory failure due to respiratory distress syndrome (RDS) remains the leading cause of morbidity and mortality in preterm infants,¹ where the risk of bronchopulmonary dysplasia (BPD) remains high, with significant comorbidity.²

Pathogenesis of BPD is multifactorial, and mechanical ventilation is a causative factor. Alveolar overexpansion secondary to high lung volume (volutrauma) and alveolar injury due to repetitive alveolar recruitment and derecruitment (atelectrauma) are mechanisms of 'ventilation-induced lung injury' (VILI) that may lead to BPD.^{3,4}

In the late seventies, high-frequency oscillatory ventilation (HFOV) was developed as a new ventilation technique, using tidal volumes smaller than anatomical dead space ($< 2.7 \text{ ml kg}^{-1}$) delivered at supra-physiological respiratory frequencies ($> 3 \text{ Hz} = 180$ breaths per minute) superimposed on a continuous distending pressure.^{3,5,6} Unlike conventional mechanical ventilation (CMV), HFOV was able to achieve adequate gas exchange with lower inflation pressure at the alveoli, minor variations in pressure and volume, keeping the lungs with a relatively constant volume above the functional residual capacity, thus minimizing the effects of volutrauma, barotrauma and atelectrauma.^{4,7}

Although HFOV seemed to be a promising technique for reducing VILI compared with CMV in animal models,^{8,9} the outcome of controlled clinical trials comparing the two modes of ventilation remains uncertain.^{1,2,4,10–12} It should be noted that,

although the *UKOS* study initially found no significant differences in the incidence of BPD between HFOV and CMV,⁶ in the long-term follow-up of survivors a better lung function at 11 to 14 years of age was found, with no evidence of poorer functional outcomes in the group receiving HFOV, as described recently.¹³

The efficacy of CO_2 removal during HFOV, described as the diffusion coefficient of CO_2 (DCO_2), is related to the square of the high-frequency tidal volume (VThf) and the frequency (f), expressed as $\text{DCO}_2 = \text{VThf}^2 \times f$. Thus, VThf has a greater effect on CO_2 elimination than does f , and an increase in either, VThf or f , would result in improved CO_2 elimination,^{5,14,15} on the other hand, because the use of lower frequencies produces higher VThf, an inverse relation between frequency and DCO_2 was established. Thus, in standard HFOV ventilators where it is not possible to maintain a fixed volume but only the oscillation pressure amplitude (ΔPhf), VThf decreases with increasing f , thereby reducing DCO_2 .¹⁶ Thus traditionally, an increase in ΔPhf or a decrease in frequency to finally increase VThf has been used to improve CO_2 clearance.

Since the emergence of 'volume guarantee' (VG) combined with HFOV, which allows to maintain a constant VThf, it is possible to independently adjust the VThf and f , thereby enabling an increase in DCO_2 , and the consequent decrease in PCO_2 , with higher f .^{17,18}

In order to sustain VThf at higher frequencies, a higher ΔPhf in the circuit is needed, which can be potentially transmitted to the alveoli, resulting in lung injury (barotrauma). However, recently we demonstrated in an artificial lung model that the distal pressure

Neonatology Division, Instituto de Investigación Sanitaria Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Complutense University of Madrid, Madrid, Spain. Correspondence: Dr M Sánchez-Luna, Neonatology Division, Instituto de Investigación Sanitaria Gregorio Marañón, C/Dr Esquerdo 46, Madrid E-28007, Spain. E-mail: msluna@salud.madrid.org



2

Using very high frequencies during HFOV
N González-Pacheco *et al*

amplitude after increasing frequencies using VG did not increase, and also a decrease in delta pressure across all frequencies with a constant VThf was found.¹⁸

Thus, it has been proposed to prevent immature lung damage by using higher frequencies while keeping the lower fixed Vthf. The VG modality allows to increase the frequency and decrease directly the VThf while maintaining a similar DCO₂; then, CO₂ removal can be achieved using very high frequencies and very low fixed VThf, which is not possible in classic HFOV, in which the VThf cannot be modified directly. A constant DCO₂ is maintained by the ventilator, and hence a stable CO₂ removal is expected with the use of the VG strategy.

The aim of this study was to evaluate the feasibility of using this new strategy in clinical practice and define the highest frequency and the lowest tidal volume achieved, according to gestational age (GA) and birth weight (BW). We hypothesized that it is possible to maintain adequate ventilation when keeping a constant DCO₂, using higher frequencies and lower fixed tidal volumes, as theoretical lung protection strategy.

MATERIALS AND METHODS

Study design and population

An open prospective non-randomized pilot study was designed to evaluate the feasibility of using this new strategy. Eligible patients were newborn infants with severe respiratory insufficiency on HFOV. HFOV was used as rescue therapy in the following instances: severe respiratory insufficiency refractory to conventional mechanical ventilation, pulmonary air leak (interstitial emphysema, pneumothorax or pneumomediastinum), persistent pulmonary hypertension of the newborn wherein conventional mechanical ventilation fails, pulmonary hemorrhage and pulmonary atelectasis. In preterm infants with RDS, failure of conventional mechanical ventilation is defined only after administering an initial dose of surfactant. Informed consent was obtained before enrolling the patient. The Ethical Committee approved this study. As a pilot study, sample size was not calculated but estimated in 30 patients in each of the feasibility and control groups.

Exclusion criteria were severe congenital lung disease, severe respiratory insufficiency refractory to HFOV or with indication of extracorporeal membrane oxygenation.

Ventilation strategy

Newborn infants included in the study received ventilation with the Dräger Babylog VN500 ventilator (Dräger Medical, Lübeck, Germany), which provides HFOV combined with VG, generating an active inspiration and active expiration to allow a sinusoidal pressure signal around a set mean airway pressure (mPaw). The Dräger VN500 ventilator uses a double hot wire anemometer, which has been demonstrated to be a very accurate way of measuring VThf during HFOV.^{19,20} Also, it has been demonstrated that using a hot wire anemometer, as a monitoring system for VThf, is more accurate than the use of a pneumotachograph, as there is greater linearity of response across a range of frequencies.²¹

During the initial phase of stabilization on HFOV, lung volume recruitment maneuver was carried out in all patients according to usual clinical practice and beginning with a mPaw 1 to 2 mbar higher than that received during CMV (or the same for infants with air leak) and the same inspired oxygen fraction (FiO₂). Subsequently, slight increases in mPaw (1 to 2 mbar every 2 min) were introduced until the critical lung opening pressure was reached, defined as the pressure necessary to achieve effective alveolar recruitment and reflected by a decrease in oxygen requirement without signs of cardiocirculatory compromise. Once FiO₂ was decreased below 0.4 maintaining an oxygen transcutaneous saturation (SpO₂) of 90 to 95%, mPaw was decreased by 1 to 2 mbar every 2 min until SpO₂ < 90%, defining the critical lung closing pressure. Finally, mPaw was increased up to the known critical lung opening pressure again and then it was fixed 2 mbar above the critical lung closing pressure, defining the optimal mPaw as the minimal pressure to achieve the recruitment of most alveolar units (optimal lung volume strategy). Ideal lung inflation was defined as expansion to 8 to 9 ribs (the top of the right hemidiaphragm relative to the posterior ribs on chest radiography at full inspiration).

After lung recruitment was achieved, adequate ventilation was obtained using the following initial ventilator settings:

1. Respiratory frequency (*f*) of 11 Hz if BW < 1000 g, 10 Hz if BW was 1000 to 1500 g and 9 Hz if BW > 1500 g.
2. Inspiratory to expiratory ratio of 1:1 to better transmit delta pressure, as it was defined by JJ Pilow *et al*.²²
3. Oscillation pressure amplitude (Δ Phf) of 15 to 30 mbar to get a symmetrical thoracic swing to the navel and a VThf of $1.5 \pm 0.5 \text{ ml kg}^{-1}$.

After a period of stability, blood gas analysis was obtained to evaluate ventilation. The target arterial blood gases according to GA and BW were as follows:

- GA < 32 weeks and/or BW < 1500 g: pH 7.25 to 7.45.
PaO₂ 50 to 60 mm Hg.
PaCO₂ 40 to 55 mm Hg.
- GA > 32 weeks and/or BW > 1500 g: pH 7.30 to 7.45.
PaO₂ 50 to 70 mm Hg.
PaCO₂ 40 to 55 mm Hg.

Arterial blood gases were used to evaluate ventilation and oxygenation only when it was necessary to catheterize an artery access for monitoring invasive arterial blood pressure and partial pressure of oxygen (PaO₂), due to the instability of the newborn infant. Otherwise, partial pressure of carbon dioxide (PCO₂) objectives were as follows:

1. Arterialized capillary blood sampling: 40 to 55 mm Hg.
2. Venous blood sampling: 45 to 60 mm Hg.

Oxygenation monitoring was made through preductal oxygen transcutaneous saturation, where target values were 90 to 95%.

In case of inadequate ventilation according to target values, Δ Phf was modified to reach it. Once adequate ventilation was achieved, the value of DCO₂ was registered and used as a target value of normal ventilation. At this moment, the ventilatory mode was switched to HFOV combined with VG. Thereafter, frequency was gradually increased until the highest possible (defined as failure to achieve tidal volume or maintain the initial DCO₂) and VThf was accordingly decreased, in order to maintain a constant DCO₂ to keep a constant PCO₂. Finally, after all these changes, a second blood gas was drawn to evaluate ventilation. Both situations, before and after highest frequency with constant DCO₂, were compared.

Data collection

The following data were collected from patients included in the study: demographic characteristics (GA, chronological age at the start of HFOV, BW, weight at the start of HFOV and sex), perinatal pathology and treatment (presence of chorioamnionitis and antenatal administration of corticosteroids, complete course or any steroids administered), clinical course (surfactant replacement therapy, postnatal age at intubation, postnatal age at the start of HFOV and indication to initiate HFOV), initial and final ventilator settings (initial mPaw, critical lung opening pressure, VThf, frequency, Δ Phf, DCO₂ and FiO₂), patients' records (arterial blood pressure, heart rate and preductal pulseoximetry), initial and final blood gas analysis (pH, PCO₂ and PaO₂ when arterial blood gases were available) and complications (air leak, hemodynamic instability).

Δ Phf and DCO₂, calculated as $VThf^2 \times f$ ($\text{ml}^2 \text{ s}^{-1}$), were obtained from the ventilator software (VentView 2.n software, Dräger, Lübeck, Germany). Data from the ventilator were exported through the standard USB connection.

Statistical analysis

Statistical analysis was performed using SPSS 22.0 (IBM SPSS Statistics, Chicago, IL, USA). Descriptive analysis was performed using mean \pm s.d. or median for quantitative variables and percentages for qualitative variables. Difference between initial and final parameters was analyzed using the Student's *t*-test for paired samples. Statistical significance was set at *P* < 0.05.

RESULTS

Between June 2014 and March 2015, 23 newborn infants who needed HFOV were included. Demographic and clinical characteristics are presented in Table 1.

The median duration of mechanical ventilation before the initiation of HFOV was 3 h. The indication to initiate HFOV was severe respiratory failure due to RDS (65.2%), abdominal surgery (8.7%) or pneumothorax (8.7%) in premature infants with GA

Table 1. Demographic and clinical characteristics of the patients

Gestational age (weeks) ^a	28.83 ± 4.69/27.40
< 32	19 (82.6%)
> 32	4 (17.4%)
Chronological age at the start of HFOV (days) ^a	5.52 ± 13.76/0
Birth weight (g) ^a	1113.78 ± 823.98/790.00
Weight at the start of HFOV (g) ^a	1211.35 ± 938.53/830.00
< 1000	14 (60.9%)
1000–2000	6 (26.1%)
> 2000	3 (13.0%)
Sex	Males: 15 (65.2%)/Females: 8 (34.8%)
Chorioamnionitis	2 (8.7%)
Antenatal administration of corticosteroids:	
No	6 (26.1%)
Any steroids administered	6 (26.1%)
Complete course	11 (47.8%)
Surfactant replacement therapy	22 (95.7%)
Number of doses: 1	9 (39.1%)
2	10 (43.5%)
3	3 (13.0%)
Indication of HFOV:	
< 32 weeks	RDS: 15 (65.2%) Pneumothorax: 2 (8.7%) Abdominal surgery: 2 (8.7%)
> 32 weeks	Primary pulmonary hypertension: 1 (4.3%) Pneumonia: 1 (4.3%) Meconium aspiration syndrome: 2 (8.7%)

Abbreviations: HFOV, high-frequency oscillatory ventilation; RDS, respiratory distress syndrome. ^aMean ± s.d./median.

Table 2. Initial and final settings of HFOV and patients' records

Ventilator settings	Initial	Final	p
mPaw (mbar)		13.56 ± 4.03	
I:E ratio		1:1	
Frequency (Hz)	10.39 ± 1.41	16.70 ± 2.20	0.000
Tidal volume (ml kg ⁻¹)	2.20 ± 0.44	1.59 ± 0.36	0.000
ΔP (mbar)	21.86 ± 8.69	22.00 ± 8.64	0.915
DCO ₂ (ml ² s ⁻¹)	141.09 ± 271.98	119.13 ± 223.86	0.129
FiO ₂ (%)	47.87 ± 22.31	37.91 ± 16.06	0.020
Patients' records			
PAM (mm Hg)	36.04 ± 10.59	37.26 ± 7.94	0.492
HR (bpm)	143.43 ± 20.51	140.57 ± 15.48	0.424
SpO ₂ (%)	90.70 ± 5.84	93.35 ± 2.90	0.030
PCO ₂ (mm Hg)	51.22 ± 10.19	46.04 ± 6.52	0.013

Abbreviations: bpm, breaths per minute; HR, heart rate; PAM, mean arterial blood pressure; PCO₂, partial pressure of carbon dioxide; SpO₂, oxygen transcutaneous saturation. The values are represented as mean ± s.d.

(no statistically significant difference was observed between initial and final DCO₂). Initial and final settings of HFOV are shown in Table 2.

The highest frequency achieved in the infants according to their weight was 19 Hz (range: 16 to 19) in infants with BW < 1000 g, 18 Hz (range: 16 to 18) in those < 2000 g and 14 Hz (range: 10 to 14) in those > 2000 g (or term infants). Table 3 shows initial and final settings of HFOV depending on the weight.

Maintaining a similar DCO₂, all newborn infants were well ventilated, and therefore the mean PCO₂ after highest frequency was lower than the initial mean PCO₂, 46.04 vs 51.22 mm Hg, but without a significant correlation between PCO₂ and frequency or VThf (Figure 2).

Interestingly, ΔPhf did not increase in the < 1000 g group; a greater decrease was found after the maximal frequency was achieved (Table 3). In the other two groups of weight infants, ΔPhf increased but this was not statistically significant.

Complications were not found in any of the patients during the strategy, keeping constant the mean blood pressure and heart rate (Table 2).

DISCUSSION

In this pilot study, we found that it was possible to use very high frequencies to reduce VThf on HFOV combined with VG while maintaining adequate ventilation. Because of the possibility of directly controlling VThf and maintaining it constant with the VG modality, we were able to increase the frequency and decrease the VThf to maintain similar and stable DCO₂, preventing a potential lung trauma due to high tidal volume. With standard HFOV, where the VThf is not maintained constant by the ventilator, the increase in frequency will produce an uncontrolled and unpredictable decrease in VThf, and, most important, this VThf will not be stable and constant, and hence great variations in DCO₂ are to be expected as in the CO₂ removal.

Studies of HFOV in animal models in the early 1980s used very high frequencies of up to 40 Hz. Rieke *et al.* showed that, at a constant tidal volume, increase in the frequency resulted in a nearly linear increase in CO₂ clearance, but, above a critical frequency, CO₂ clearance tended to decrease again. Therefore, the results indicated an 'optimal frequency', between 15 and 30 Hz, according to different studies. They suspected that it could be due to the limitations in the ventilator.^{23–25} It is noteworthy that, despite these very high 'optimal frequencies' originally used,

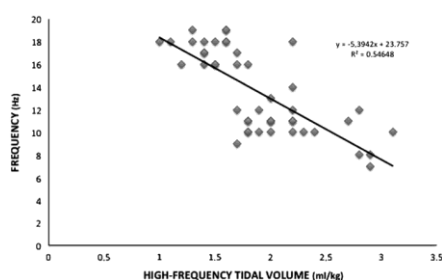


Figure 1. Initial and final frequencies and high-frequency tidal volumes.

< 32 weeks, and persistent pulmonary hypertension in the four infants over 32 weeks due to primary pulmonary hypertension (4.3%), pneumonia (4.3%) and meconium aspiration syndrome (8.7%), respectively.

The mean initial mPaw was 11.6 ± 3.0 mbar and the mean critical lung opening pressure was 13.6 ± 4.0 mbar.

It was possible to increase the frequency while decreasing the tidal volume in all patients (Figure 1), maintaining a similar DCO₂



Table 3. Initial and final settings of HFOV and patients' records based on group weight

Ventilator settings	Initial	Final	P
A. Weight < 1000 g (N: 14)			
mPaw (mbar)		11.79 ± 1.98	
Frequency (Hz)	11.00 ± 0.96	17.71 ± 0.99	0.000
Tidal volume (ml kg ⁻¹)	2.06 ± 0.33	1.46 ± 0.29	0.000
ΔP (mbar)	18.31 ± 6.36	16.46 ± 4.99	0.175
DCO ₂ (ml ² s ⁻¹)	23.36 ± 9.91	18.50 ± 7.52	0.047
FiO ₂ (%)	41.21 ± 19.20	32.79 ± 12.69	0.186
Patients' records			
SpO ₂ (%)	89.71 ± 6.32	93.29 ± 1.90	0.049
PCO ₂ (mm Hg)	54.93 ± 9.73	45.93 ± 7.53	0.002
B. Weight 1000–2000 g (N: 6)			
mPaw (mbar)		13.33 ± 1.97	
Frequency (Hz)	10.00 ± 1.26	16.67 ± 1.03	0.000
Tidal volume (ml kg ⁻¹)	2.15 ± 0.43	1.57 ± 0.16	0.007
ΔP (mbar)	23.17 ± 9.06	26.83 ± 4.53	0.288
DCO ₂ (ml ² s ⁻¹)	82.83 ± 25.23	74.33 ± 24.44	0.177
FiO ₂ (%)	57.83 ± 26.38	45.50 ± 21.79	0.088
Patients' records			
SpO ₂ (%)	90.50 ± 4.28	93.00 ± 4.05	0.131
PCO ₂ (mm Hg)	48.17 ± 6.85	46.67 ± 6.15	0.394
C. Weight > 2000 g (N: 3)			
mPaw (mbar)		22.33 ± 2.52	
Frequency (Hz)	8.33 ± 1.53	12.00 ± 2.00	0.008
Tidal volume (ml kg ⁻¹)	2.93 ± 0.15	2.27 ± 0.11	0.031
ΔP (mbar)	34.67 ± 3.51	36.33 ± 2.31	0.662
DCO ₂ (ml ² s ⁻¹)	807.00 ± 197.73	678.33 ± 58.38	0.318
FiO ₂ (%)	59.00 ± 23.30	46.67 ± 11.55	0.230
Patients' records			
SpO ₂ (%)	95.67 ± 5.13	94.33 ± 5.13	0.697
PCO ₂ (mm Hg)	40.00 ± 9.85	45.33 ± 1.53	0.425

Abbreviations: PCO₂, partial pressure of carbon dioxide; SpO₂, oxygen transcutaneous saturation. The values are represented as mean ± s.d.

frequencies around 10 Hz have been usually applied later in controlled trials in newborn infants and in current practice.

As a lung protective strategy, Fessler et al.²⁶ performed a prospective study in adults with acute respiratory distress syndrome (ARDS), using frequencies higher than the recommended in this age group for HFOV and facilitated by the use of higher ΔPhf (up to 90 mbar). Their ventilation goal was any PCO₂ that would achieve a pH of 7.25–7.35. They speculated that this approach could provide acceptable gas exchange and that reducing the already small VThf could minimize tidal changes in lung volume and attenuate potential overdistension injury during HFOV at the high mPaw often used in patients with ARDS.

However, given the use of a ventilator that is able to maintain a fixed volume in HFOV (VG) in any lung volume situation, our patients were kept well ventilated by progressively increasing the frequency up to frequencies higher than normally used in clinical trials, while decreasing VThf, maintaining a similar DCO₂. Moreover, a trend toward hyperventilation was observed in most patients after the increased frequency compared with the starting situation, requiring a lower DCO₂ to maintain adequate ventilation. We speculate that this could be due to the greater efficiency of higher frequencies in CO₂ clearance; thus, it could be possible that the DCO₂ equation (DCO₂ = VThf² × f) does not have a linear correlation with PCO₂ at higher frequencies.

Furthermore, thanks to a better control of ventilation using HFOV combined with VG once initial stabilization is achieved (as the DCO₂ will be under direct control of the therapist), the risk for

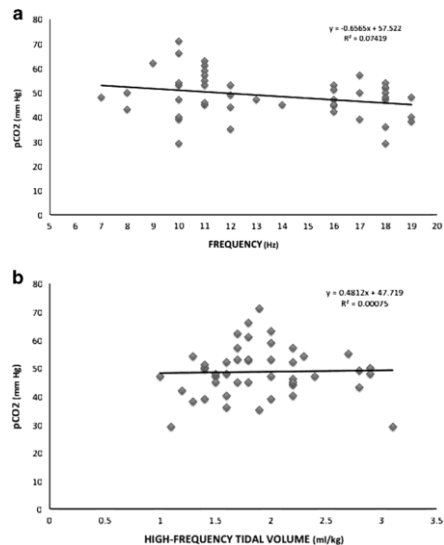


Figure 2. Relationship between pCO₂ and initial and final frequency (a) and high-frequency tidal volume (b).

severe brain injury in preterm infants due to hypocarbia observed in the initial controlled trials²⁷ could be in some way reduced.

Watson et al.²⁵ proved in their study on dogs that, for a given VThf, ΔPhf increased as the frequency increased. However, they suggested that, at frequencies above the resonant frequency, distal airway pressures were less than the pressure at the airway opening. This was evidenced in an artificial lung model in which it was shown that using a constant VThf, at higher frequencies, distal lung equivalent transmission of pulse pressure was negligible.¹⁸

Despite using frequencies higher than those used in the current practice, no statistically significant difference was observed between initial and final ΔPhf in this study, and this was because decreasing VThf counteracted higher frequencies. But what is of clinical importance is that in the lower weight infants (< 1000 g), proximal ΔPhf did not increase but even decreased after reaching the highest frequency, and this is probably due to the compensation of decreasing VThf, as in this group VThf was able to be decreased from 2.06 to 1.46 ml kg⁻¹, the minimum VThf compared with the other weight groups (Table 3).

We speculate that, as trauma to immature lungs is mostly related to the high tidal volumes used during conventional mechanical ventilation²⁸ and as the use of HFOV can minimize this effect, using the smaller tidal volume possible during HFOV could afford a greater protection to these immature lungs. As VThf is less than the theoretical anatomical dead space, and does not reach the alveoli, variations in VThf would have an impact on the conducting airway. Because the lung volume of very low BW infants is too small and because of the absence of alveolar development in this group of immature patients any decrease in VThf could be beneficial and using the highest frequency to achieve the lowest VThf will minimize lung damage by decreasing airway injury. Thus, this approach could be ideally used in very preterm infants to try to minimize ventilation-induced lung injury in immature lungs.

It follows that, on the one hand, the use of VG combined with HFOV allows a better control of ventilation, and this modality allows combining the highest frequency with the lowest V_{Thf}, without a significant increase in ΔP_{hf}, even a decrease in very low BW infants, and with a greater efficiency in CO₂ clearance, with the aim of reducing lung damage. Hence, we speculate that the unclear outcomes of clinical trials in newborn infants comparing CMV and HFOV would, at least in part, be due to the use of lower frequencies and higher V_{Thf} and that the use of much higher frequencies while V_{Thf} is fixed in the lower settings could have a lung protective effect.

The main weakness of the study is that it would be necessary to prove the protective effect of this new theoretical lung protective approach on the decrease in BPD in preterm infants, for which new clinical studies will be required in the future. Furthermore, we used the same patient in the pre-change of frequency as a control of the higher frequency possible; therefore, we also believe that it will be necessary to perform a different clinical study with a control group using low and high frequencies on HFOV with VG in the future to test the potential protective effect of using the lowest tidal volume. Finally, the maximum frequency achieved in any situation was defined when the ventilator was not able to maintain DCO₂ because of a substantial decrease in the V_{Thf}. Thus, if this new strategy demonstrated their lung protective effect it would be necessary to develop new more powerful devices.

In conclusion, a lower tidal volume and a higher frequency in HFOV combined with VG can be used. Also, it is possible to maintain an adequate and better control of ventilation at very high frequencies. Thus, we suggest that using this new lung protection strategy could allow minimizing ventilation-induced lung injury in the immature newborn infants.

CONFLICT OF INTEREST

MSL has received advisory board consulting fees from Dräger. The remaining authors have no conflicts to declare.

REFERENCES

- Cools F, Henderson-Smart DJ, Offringa M, Askie LM. Elective high-frequency oscillatory ventilation versus conventional ventilation for acute pulmonary dysfunction in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; 3: CD000104.
- Cools F, Askie LM, Offringa M, Asselin JM, Calvert SA, Courtney SE et al. on behalf of PreVILIG Collaboration. Elective high-frequency oscillatory versus conventional ventilation in preterm infants: a systematic review and meta-analysis of individual patients' data. *Lancet* 2010; 375: 2082–2091.
- Cools F, Askie LM, Offringa M for the Prevention of Ventilator Induced Lung Injury collaborative study Group (PreVILIG Collaboration). Elective high-frequency oscillatory ventilation in preterm infants with respiratory distress syndrome: an individual patient data meta-analysis. *BMC Pediatr* 2009; 9: 33.
- Bollen CW, Uiterwaal CS, van Vught AJ. Cumulative meta-analysis of high-frequency versus conventional ventilation in premature neonates. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 168: 1150–1155.
- Slutsky AS, Drazen FM, Ingram RH Jr, Kamm RD, Shapiro AH, Fredberg JJ et al. Effective pulmonary ventilation with small-volume oscillations at high frequency. *Science* 1980; 209(4456): 609–611.
- Johnson AH, Peacock JL, Greenough A, Marlow N, Limb ES, Marston L et al. for the United Kingdom Oscillation Study Group. High-frequency oscillatory ventilation for the prevention of chronic lung disease of prematurity. *N Engl J Med* 2002; 347: 633–642.
- Tingay DG, Mills JF, Morley CJ, Pellicano A, Dargaville PA. Indicators of optimal lung volume during high-frequency oscillatory ventilation in infants. *Crit Care Med* 2013; 41: 237–244.
- DeLemos RA, Coalson JJ, Gerstmann DR, Null DM Jr, Ackerman NB, Escobedo MB et al. Ventilatory management of infant baboons with hyaline membrane disease: the use of high frequency ventilation. *Pediatr Res* 1987; 21: 594–602.
- Meredith KS, deLemos RA, Coalson JJ, King RJ, Gerstmann DR, Kumar R et al. Role of lung injury in the pathogenesis of hyaline membrane disease in premature baboons. *J Appl Physiol* 1989; 66: 2150–2158.
- Thome UH, Carlo WA, Pohlandt F. Ventilation strategies and outcome in randomized trials of high frequency ventilation. *Arch Dis Child Fetal Neonatal* 2005; 90: F466–F473.
- Bollen CW, Uiterwaal CS, van Vught AJ. Meta-regression analysis of high-frequency ventilation versus conventional ventilation in infant respiratory distress syndrome. *Intensive Care Med* 2007; 33: 680–688.
- Courtney SE, Durand DJ, Asselin JM, Hudak ML, Aschner JL, Shoemaker CT for the Neonatal Ventilation Study Group. High-frequency oscillatory ventilation versus conventional mechanical ventilation for very-low-birth-weight infants. *N Engl J Med* 2002; 347: 643–652.
- Zivanovic S, Peacock J, Alcazar-Paris M, Lo JW, Lunt A, Marlow N et al., for the United Kingdom Oscillation Study Group. Late outcomes of a randomized trial of high-frequency oscillation in neonates. *N Engl J Med* 2014; 370: 1121–1130.
- Boynnton BR, Hammond MD, Fredberg JJ, Buckley BG, Villanueva D, Frantz ID. Gas exchange in healthy rabbits during high-frequency oscillatory ventilation. *J Appl Physiol* 1989; 66: 1343–1351.
- Pillow JJ. High-frequency oscillatory ventilation: mechanisms of gas exchange and lung mechanics. *Crit Care Med* 2005; 33: S135–S141.
- Hatcher D, Watanabe H, Ashbury T, Vincent S, Fisher J, Froese A. Mechanical performance of clinically available, neonatal, high-frequency, oscillatory-type ventilators. *Crit Care Med* 1998; 26: 1081–1088.
- Sánchez Luna M, Santos González M, Tendillo Cortijo F. High-frequency oscillatory ventilation combined with volume guarantee in a neonatal animal model of respiratory distress syndrome. *Crit Care Res Pract* 2013; 2013: 593915.
- Mukerji A, Belik J, Sanchez-Luna M. Bringing back the old: time to reevaluate the high-frequency ventilation strategy. *J Perinatol* 2014; 34: 464–467.
- Zimová-Herknerová M, Plavka R. Expired tidal volumes measured by hot-wire anemometer during high-frequency oscillation in preterm infants. *Pediatr Pulmonol* 2006; 41: 428–433.
- Scalfaro P, Pillow JJ, Sly PD, Cotting J. Reliable tidal volume estimates at the airway opening with an infant monitor during high-frequency oscillatory ventilation. *Crit Care Med* 2001; 29: 1925–1930.
- Chan V, Greenough A, Milner AD. The effect of frequency and mean airway pressure on volume delivery during high-frequency oscillation. *Pediatr Pulmonol* 1993; 15: 183–186.
- Pillow JJ, Neil H, Wilkinson MH, Ramsden CA. Effect of I/E ratio on mean alveolar pressure during high-frequency oscillatory ventilation. *J Appl Physiol* 1999; 87(1): 407–414.
- Slutsky AS, Kamm RD, Rossing TH, Loring SH, Lehr J, Shapiro AH et al. Effects of frequency, tidal volume, and lung volume on CO₂ elimination in dogs by high frequency (2–30 Hz), low tidal volume ventilation. *J Clin Invest* 1981; 68: 1475–1484.
- Rieke H, Hook C, Meyer M. Pulmonary gas exchange during high-frequency ventilation in dogs. *Respir Physiol* 1983; 54: 1–17.
- Watson JW, Jackson AC, Gillespie JR. CO₂ elimination and airway opening pressure during high frequency oscillation in dogs. *Respir Physiol* 1984; 58: 235–244.
- Fessler HE, Hager DN, Brower RG. Feasibility of very high-frequency ventilation in adults with acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med* 2008; 36: 1043–1048.
- HIFI Study Group. High-frequency oscillatory ventilation compared with conventional mechanical ventilation in the treatment of respiratory failure in preterm infants. *N Engl J Med* 1989; 320: 88–93.
- Jobe AH, Ikegami M. Lung development and function in preterm infants in the surfactant treatment era. *Annu Rev Physiol* 2000; 62: 825–846.