



UNIVERSIDAD DE CÁDIZ

Facultad de Medicina

Departamento Materno Infantil y Radiología

Área de Pediatría

Tesis doctoral

**MARCADORES ECOCARDIOGRÁFICOS DE
VENTRÍCULO DERECHO COMO FACTORES
PREDICTORES DE DISPLASIA
BRONCOPULMONAR EN RECIÉN NACIDOS
PREMATUROS DE MUY BAJO PESO**

Paula Méndez Abad

Dirección de la Tesis:

Dra. Isabel Benavente Fernández

Dr. Simón Pedro Lubián López

Cádiz, Enero de 2020

A mi madre

AGRADECIMIENTOS

Esta tesis es el fruto final de un trabajo en equipo. Cada paso dado o cada pequeño logro que se ha conseguido ha sido gracias a cada uno de los que han colaborado en ella. El primero en pensar en su elaboración y confió en mi para desarrollarla fue Simón. Su espíritu siempre innovador, su capacidad de trabajo y motivación me abrieron la puerta para iniciar esta aventura. Agradecerle no solo la confianza que ha tenido en mi en lo científico, también en lo laboral, dándome su voto de confianza en el cuidado de los más pequeños desde el primer día que empezamos a trabajar juntos, gracias. A Isa, gracias por estar siempre ahí, en los momentos de euforia y bajón, por las horas de dedicación, por el trabajo codo con codo, con algún chocolatito o café de por medio. Eres un modelo a seguir y me siento afortunada de haberte tenido a mi lado en este camino. Y a Pamela, mi “media naranja”, mi compañera de fatigas, juntas hemos hecho este camino más llevadero, compartiendo trabajo pero, lo más importante, apoyándonos una a la otra, he encontrado en ti una verdadera amiga, gracias.

Quiero agradecerle a mis compañeros de neonatología, Almudena, Antonio y Estefanía, gracias por su compañerismo y su disposición para ayudar. Los siete formamos un grupo equilibrado que se complementa, el trabajar todos unidos hace más fácil el día a día. Este trabajo es también suyo, ya que sin su buen hacer en el cuidado diario de nuestros pacientes y su ilusión por avanzar y mejorar la asistencia, este proyecto no habría sido posible. También agradecer al resto de personal de la unidad, enfermeros, auxiliares, administrativa, todos contribuís cada día en la mejor atención de nuestros prematuros.

En este momento recuerdo a aquellos de los que aprendí y a los que les debo gran parte de lo que soy ahora. Desde Carmen Porras, mi profesora de biología del colegio, por ella empezó a interesarme el mundo de la ciencia, o Jesús, nuestro profesor de física, con el que empezamos a crear nuestros propios experimentos. Ya en la carrera recuerdo mi etapa de alumna

colaboradora de pediatría, agradecerle a Alfonso Lechuga, con él tuve la primera experiencia investigadora y empecé a ver que era posible hacer investigación y clínica, quién me diría en ese momento que unos años más tarde sería el tutor de mi tesis. Durante la residencia de pediatría grandes pediatras como Obando o Pavón han sido mis modelos, profesionales interesados por sus pacientes y con actitud de aprendizaje continuo. En la cardiología pediátrica Pepe Santos , Félix, Antonio, Israel, Paco, Gavilán, Josefina, de cada uno de ellos he aprendido el buen hacer profesional, la calidez del trato con los pacientes, la sistemática y el continuo interés por avanzar en lo científico para el bien de nuestros pequeños. A cada uno de ellos, y a todos aquellos docentes y profesionales que me han dedicado un poco de su tiempo y conocimiento , gracias.

Mi familia es lo más importante y a ella tengo que agradecerles todo. A mis padres, por darnos, a mi hermana y a mi, todo su cariño y apoyo siempre. Mi padre nos ha inculcado el espíritu de esfuerzo, motivación y ha confiado en nosotras. Desde muy pequeñas nos imaginaba doctoras y nos ha animado a superarnos cada día. Mi madre es el espejo en el que me veo reflejada, ella es ternura, alegría, y de la que me acuerdo cada día, me da fuerzas en los momentos difíciles, y la tengo siempre presente en los felices. A mi hermana le doy las gracias por estar siempre a mi lado, lo está y lo estará siempre. Es mi mejor amiga, la persona más importante en mi vida. Gracias a Víctor, por estar cada día junto a mi, por ser tal cual eres, tierno, comprensivo, divertido, paciente, por saber animarme cuando estoy triste y hacer que cada día tenga una ilusión. Desde el primer día que nos conocimos hemos caminado juntos, respetándonos uno a otro y creciendo juntos. A tu lado todo es fácil, gracias por estar ahí.

Antes de convencer al intelecto, es imprescindible tocar y
predisponer el corazón.

B. Pascal

**MARCADORES
ECOCARDIOGRÁFICOS DE
VENTRÍCULO DERECHO COMO
FACTORES PREDICTORES DE
DISPLASIA BRONCOPULMONAR
EN RECIÉN NACIDOS
PREMATUROS DE MUY BAJO
PESO**

Tesis por compendio de publicaciones
Documento de conformidad y renuncia de coautores

D./D^a.: Pamela Zafra Rodríguez con DNI: 47002736M coautor de la publicación que se identifica a continuación:

- Méndez-Abad Paula, Zafra-Rodríguez Pamela, Lubián-López Simón, Benavente-Fernández Isabel. **“Myocardial Function Maturation in Very-Low-Birth-Weight Infants and Development of Bronchopulmonary Dysplasia”**. Frontiers in Pediatrics, Vol 7, 2020, p556. DOI: 10.3389/fped.2019.00556
- Méndez-Abad P, Zafra-Rodríguez P, Lubián-López S, Benavente-Fernández I. **“Reproducibility of the assessment of myocardial function through tissue Doppler imaging in very low birth weight infants”**. Echocardiography. 2019 Jun;36(6):1145-1152. doi: 10.1111/echo.14348. Epub 2019 Apr 26. PubMed PMID: 31025771.
- Méndez-Abad P, Zafra-Rodríguez P, Lubián-López S, Benavente-Fernández I. **“NTproBNP is a useful early biomarker of bronchopulmonary dysplasia in very low birth weight infants”**. Eur J Pediatr. 2019 May;178(5):755-761. doi: 10.1007/s00431-019-03347-2. Epub 2019 Feb 28. PubMed PMID: 30820654

de acuerdo con lo establecido en el **Artículo 23.4 del Reglamento UCA/CG06/2012, de 27 de junio de 2012, por el que se regula la ordenación de los estudios de doctorado en la Universidad de Cádiz (BUOCA nº 208)**.

Manifiesta su conformidad para la presentación de la citada publicación como parte de la tesis doctoral de D^a. Paula Mendez Abad titulada “**MARCADORES ECOCARDIOGRÁFICOS DE VENTRÍCULO DERECHO COMO FACTORES PREDICTORES DE DISPLASIA BRONCOPULMONAR EN RECIÉN NACIDOS PREMATUROS DE MUY BAJO PESO**”

Y expresa su renuncia a presentar la citada publicación como parte de otra tesis doctoral en cualquier otra universidad.

En Cádiz, a 28 de enero de 2020



Fdo.: Pamela Zafra Rodríguez

Tesis por compendio de publicaciones
Documento de conformidad y renuncia de coautores

D./D^a.: Simón Pedro Lubián López con DNI: 32855608Q coautor de la publicación que se identifica a continuación:

- Méndez-Abad Paula, Zafra-Rodríguez Pamela, Lubián-López Simón, Benavente-Fernández Isabel. **“Myocardial Function Maturation in Very-Low-Birth-Weight Infants and Development of Bronchopulmonary Dysplasia”**. Frontiers in Pediatrics, Vol 7, 2020, p556. DOI: 10.3389/fped.2019.00556
- Méndez-Abad P, Zafra-Rodríguez P, Lubián-López S, Benavente-Fernández I. **“Reproducibility of the assessment of myocardial function through tissue Doppler imaging in very low birth weight infants”**. Echocardiography. 2019 Jun;36(6):1145-1152. doi: 10.1111/echo.14348. Epub 2019 Apr 26. PubMed PMID: 31025771.
- Méndez-Abad P, Zafra-Rodríguez P, Lubián-López S, Benavente-Fernández I. **“NTproBNP is a useful early biomarker of bronchopulmonary dysplasia in very low birth weight infants”**. Eur J Pediatr. 2019 May;178(5):755-761. doi: 10.1007/s00431-019-03347-2. Epub 2019 Feb 28. PubMed PMID: 30820654

de acuerdo con lo establecido en el **Artículo 23.4 del Reglamento UCA/CG06/2012, de 27 de junio de 2012, por el que se regula la ordenación de los estudios de doctorado en la Universidad de Cádiz (BUOCA nº 208)**.

Manifiesta su conformidad para la presentación de la citada publicación como parte de la tesis doctoral de D^a. Paula Mendez Abad titulada “**MARCADORES ECOCARDIOGRÁFICOS DE VENTRÍCULO DERECHO COMO FACTORES PREDICTORES DE DISPLASIA BRONCOPULMONAR EN RECIÉN NACIDOS PREMATUROS DE MUY BAJO PESO**”

Y expresa su renuncia a presentar la citada publicación como parte de otra tesis doctoral en cualquier otra universidad.

En Cádiz, a 28 de enero de 2020



Fdo.: Simón Pedro Lubián López

Tesis por compendio de publicaciones
Documento de conformidad y renuncia de coautores

D./D^a.: Isabel Benavente Fernández con DNI: 28644905-S coautor de la publicación que se identifica a continuación:

- Méndez-Abad Paula, Zafra-Rodríguez Pamela, Lubián-López Simón, Benavente-Fernández Isabel. **“Myocardial Function Maturation in Very-Low-Birth-Weight Infants and Development of Bronchopulmonary Dysplasia”**. Frontiers in Pediatrics, Vol 7, 2020, p556. DOI: 10.3389/fped.2019.00556
- Méndez-Abad P, Zafra-Rodríguez P, Lubián-López S, Benavente-Fernández I. **“Reproducibility of the assessment of myocardial function through tissue Doppler imaging in very low birth weight infants”**. Echocardiography. 2019 Jun;36(6):1145-1152. doi: 10.1111/echo.14348. Epub 2019 Apr 26. PubMed PMID: 31025771.
- Méndez-Abad P, Zafra-Rodríguez P, Lubián-López S, Benavente-Fernández I. **“NTproBNP is a useful early biomarker of bronchopulmonary dysplasia in very low birth weight infants”**. Eur J Pediatr. 2019 May;178(5):755-761. doi: 10.1007/s00431-019-03347-2. Epub 2019 Feb 28. PubMed PMID: 30820654

de acuerdo con lo establecido en el **Artículo 23.4 del Reglamento UCA/CG06/2012, de 27 de junio de 2012, por el que se regula la ordenación de los estudios de doctorado en la Universidad de Cádiz (BUOCA nº 208)**.

Manifiesta su conformidad para la presentación de la citada publicación como parte de la tesis doctoral de D^a. Paula Mendez Abad titulada “MARCADORES ECOCARDIOGRÁFICOS DE VENTRÍCULO DERECHO COMO FACTORES PREDICTORES DE DISPLASIA BRONCOPULMONAR EN RECIÉN NACIDOS PREMATUROS DE MUY BAJO PESO”

Y expresa su renuncia a presentar la citada publicación como parte de otra tesis doctoral en cualquier otra universidad.

En Cádiz, a 27 de enero de 2020



Fdo.: Isabel Benavente Fernández

ÍNDICE

AGRADECIMIENTOS	5
ÍNDICE	13
ÍNDICE DE FIGURAS	19
ÍNDICE DE TABLAS	21
ABREVIATURAS	23
I. INTRODUCCIÓN	25
A. PREMATURIDAD EN EL SIGLO XXI	27
B. DESARROLLO EMBRIONARIO DEL PULMÓN	28
C. DESARROLLO PUMONAR DEL PREMATURO. FISIOPATOLOGÍA DE LA DISPLASIA BRONCOPULMONAR	35
D. DISPLASIA BRONCOPULMONAR	40
1. DEFINICIÓN	40
2. MAGNITUD: PREVALENCIA, MORBIMORTALIDAD Y PRONÓSTICO	44
a) Morbilidad respiratoria	45
b) Hipertensión pulmonar	47
c) Morbilidad neurológica	49
3. ESTRATEGIAS PREVENTIVAS: FACTORES DE RIESGO Y BIOMARCADORES	50
a) Factores de riesgo clínicos. Escalas de riesgo	51
b) Factores de riesgo prenatales	54
c) Biomarcadores	61
II. JUSTIFICACIÓN	77
III. HIPOTESIS Y OBJETIVO	81
A. HIPOTESIS	83
B. OBJETIVOS	83

<u>IV.</u>	<u>ANÁLISIS CRÍTICO DE LOS ANTECEDENTES.</u>	<u>85</u>
A.	INTERACCIÓN PULMÓN-CORAZÓN	87
B.	NT PROBNP COMO MARCADOR DE ENFERMEDAD VASCULAR PULMONAR	88
C.	PAPEL DE LAS NUEVAS MODALIDADES DE ECOCARDIOGRAFÍA EN LA DBP	89
<u>VI.</u>	<u>ARTÍCULOS</u>	<u>93</u>
A.	REPRODUCIBILITY OF THE ASSESSMENT OF MYOCARDIAL FUNCTION THROUGH TISSUE DOPPLER IMAGING IN VERY LOW BIRTH WEIGHT INFANTS	95
B.	NTPROBNP A USEFUL EARLY BIOMARKER OF BRONCHOPULMONARY DYSPLASIA IN VERY LOW BIRTH WEIGHT INFANTS	121
C.	MYOCARDIAL FUNCTION MATURATION IN VERY-LOW-BIRTH-WEIGHT INFANTS AND DEVELOPMENT OF BRONCHOPULMONARY DYSPLASIA	145
<u>VII.</u>	<u>DISCUSIÓN</u>	<u>179</u>
<u>VIII.</u>	<u>CONCLUSIONES</u>	<u>197</u>
<u>IX.</u>	<u>PERSPECTIVAS</u>	<u>201</u>
<u>X.</u>	<u>BIBLIOGRAFÍA</u>	<u>205</u>
<u>XI.</u>	<u>ANEXOS</u>	<u>241</u>
A.	ARTÍCULOS CIÉNTIFICOS DE LA TESIS POR COMPENDIO	243
B.	HOJA DE INFORMACIÓN Y CONSENTIMIENTO INFORMADO	249
C.	INFORME FAVORABLE COMITÉ DE ÉTICA	253
D.	PRODUCCIÓN CIENTÍFICA EN RELACIÓN A LA TESIS	255

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Fases del desarrollo pulmonar.	30
Figura 2. Desarrollo morfológico del parénquima pulmonar durante la etapa pseudoglandular, canalicular y sacular.....	32
Figura 3. Fisiopatología de la displasia broncopulmonar.....	38
Figura 4. Factores de riesgo de displasia broncopulmonar.....	53
Figura 5. Péptido natriurético tipo B y sus metabolitos.....	65
Figura 6. Doppler tisular lateral de la tricúspide.	72
Figura 7. Cálculo del índice de rendimiento miocárdico mediante doppler tisular (MPI-TDI).....	73
Figura 8. Medida de TAPSE en un corte cuatro cámaras mediante modo M.	74

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Interpretación de diferentes métodos para el estudio de la reproducibilidad..... 183

Tabla 2. Estudios sobre NTproBNP como predictor de DBP 191

ABREVIATURAS

- BNP: Péptico natriurético tipo B, del inglés: b type natriuretic peptide
- CIR: Crecimiento intrauterina retardado
- DAP: Ductus arterioso persistente
- DBP: Displasia broncopulmonar
- Ddv: Días de vida
- EG: Edad gestacional
- EMH: Enfermedad de membrana hialina
- EVP: Enfermedad vascular pulmonar
- FgFs: Factores de crecimiento de los fibroblastos, del ingles: fibroblast growth factors
- FiO2: Fracción inspiratoria de oxígeno
- G: Gramos
- HIV: Hemorragia intraventricular
- HTP: Hipertensión pulmonar
- HsDAP: Ductus hemodinámicamente significativo
- IL: Interleuquina
- IT: Insuficiencia tricuspidea
- LPV: Leucomalacia periventricular
- MPI: Índice de rendimiento miocárdico, del inglés: myocardial performance index
- NEC: Enterocolitis necrotizante, del ingles: necrotizing enterocolitis
- NICHD: National Institute of Child Health and Human Development
- NO: Óxido nítrico, del inglés: nitric oxide
- NTproBNP: Extremo N-terminal del péptido natriurético tipo B
- PCI: Parálisis cerebral infantil
- PDGFs: Factor de crecimiento derivados de las plaquetas, del ingles: platelet derived growth factors
- PEG: Pequeño para la edad gestacional
- RN: Recién nacido
- RNM: Resonancia nuclear magnética
- RNPT: Recién nacido prematuro

RNPTMBP: Recién nacido pretermino de muy bajo peso

ROP: Retinopatía de la prematuridad, del ingles: retinopathy of prematurity

RPM: Rotura prematura de membranas

SEC: Semanas de edad corregida

SG: Semanas de gestación

SNPs: Polimorfismos de un solo nucleótido, del ingles: single nucleotide polymorphisms

TAC: Tomografía axial computarizada

TAPSE: Desplazamiento sistólico del anillo tricuspídeo, del inglés: Tricuspid annular plane systolic excursion

TDI: Doppler tisular, del ingles: tissular doppler imaging

TGFbeta: Transforming growth factor beta

UCIN: Unidades de cuidados intensivos neonatales

VEGF: factor de crecimiento endotelial vascular , del ingles vascular endothelial growth factor

VD: ventrículo derecho

VM: Ventilación mecánica

VNI: Ventilación no invasiva

I. INTRODUCCIÓN

A. PREMATURIDAD EN EL SIGLO XXI

Se define un recién nacido prematuro (RNPT) como aquel con una gestación de menos de 37 semanas. Dentro de los RNPT se distinguen, por ser especialmente vulnerabilidad, el recién nacido (RN) de inmadurez extrema como aquel de gestación de menos de 28 semanas de gestación (SG), y el RN de peso extremadamente bajo al nacer como aquel con peso al nacimiento igual o menor a 1000 gramos (g). Se define al recién nacido prematuro de muy bajo peso (RNPTMBP) como aquel con peso al nacimiento igual o menor a 1500g.

A pesar de los grandes avances que ha alcanzado la medicina en nuestros tiempos, la prematuridad sigue siendo un problema de salud de gran importancia. El porcentaje estimado de RNPT a nivel mundial en 2010 fue del 11%, representando en los países desarrollados el 8,6%¹. Según datos extraídos de los hospitales que participaron en el estudio MOSAIC europeo, el porcentaje medio de RNPTMBP en Europa en el 2003 fue del 13,2 por 1000 nacidos vivos². En España, según el Instituto nacional de Estadística, los RNPT representaron el 6,5% de los RN en 2014 (27.642) siendo de éstos el 3,5% menores de 28 SG (970 en el año 2014).

Las mejoras de los cuidados prenatales y neonatales han contribuido a que la mortalidad relacionada con la prematuridad haya tenido una reducción importante desde mediados del siglo XX, siendo en nuestros días en España del 17% en menores de 1500 g ³. Esto lleva

consigo que de manera secundaria exista una mayor supervivencia de RNPT con comorbilidades asociadas a corto y largo plazo ⁴, hoy en día nuestros esfuerzos se centran en minimizarlas.

Las comorbilidades del RNPT pueden afectar a la mayoría de los órganos y sistemas inmaduros. Entre ellas podemos destacar la enterocolitis necrotizante (NEC), sepsis, ductus arterioso persistente (DAP), retinopatía del prematuro (ROP), hemorragia intraventricular (HIV), leucomalacia periventricular (LPV) y la displasia broncopulmonar (DBP). A largo plazo la morbimortalidad va a venir determinada principalmente por las alteraciones en el neurodesarrollo, déficit visuales y auditivos y los problemas derivados de la DBP. A menor edad gestacional (EG) y peso, la probabilidad de presentar comorbilidades aumenta, debido a que el nacimiento se produce en un momento en que los sistemas y órganos del RN han detenido su desarrollo intrauterino y deben hacer frente a la vida extrauterina para la que aún no estaban preparados ⁵. En el caso del sistema respiratorio, la fase de desarrollo madurativo pulmonar en la que nazca el RNPT va a condicionar en gran parte su morbimortalidad.

B. DESARROLLO EMBRIONARIO DEL PULMÓN

El desarrollo pulmonar tiene como objetivo conseguir un adecuado intercambio gaseoso y para ello requiere de una gran superficie de intercambio, una barrera alveolo-capilar delgada, síntesis de surfactante,

un árbol respiratorio adecuado y un sistema vascular que lleve sangre venosa y reciba la sangre arterial oxigenada.

Para conseguir su fin el pulmón pasa por distintas fases de desarrollo que se inician en las primeras semanas de gestación y concluye alrededor de los dos años, aunque el pulmón seguirá creciendo durante toda la infancia y sufrirá un proceso de remodelación continuo que continuará hasta la vida adulta ⁶. En el Congreso Internacional de Anatomía celebrado en la entonces Leningrado en 1970 se establecieron las cinco fases de la embriogénesis del pulmón y la nomenclatura de cada una de ellas siguiendo una descripción morfológica ⁷. En la figura 1 se muestran entre paréntesis los periodos en los cuales se llevan a cabo, aunque es preciso tener en cuenta que existen solapamientos entre las distintas fases ya que el desarrollo pulmonar no se realiza de forma homogénea si no con una progresión desde proximal a medial: fase embrionaria (0-6 SG), fase pseudoglandular (6-16 SG), fase canalicular (16-24 SG), fase sacular (24-36 SG) y fase alveolar (36SG hasta al menos los dos años de vida).

La fase alveolar es la única que se lleva a cabo en la vida postnatal en el RN a término. No va a ser hasta el final de la fase canalicular y principios de la sacular cuando se va a formar la unidad funcional del pulmón: "la unidad respiratoria". En esta existe una barrera alveolo-capilar compuesta por una red capilar y los primeros neumocitos tipo I y II que iniciaran la producción de surfactante ⁸. Un RN que nace antes de la

finalización de la fase canalicular no será viable al no poder llevarse a cabo el intercambio gaseoso fundamental para la vida extrauterina.

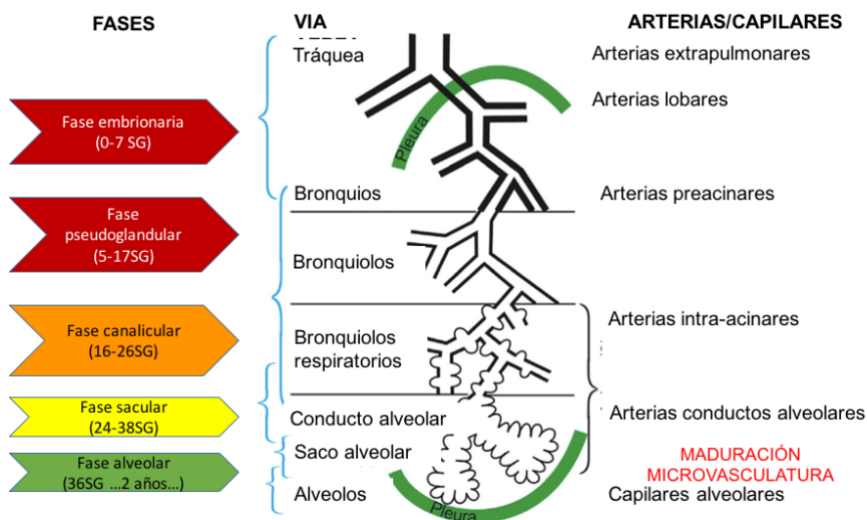


Figura 1. Fases del desarrollo pulmonar.

El desarrollo de las vías respiratorias y la vasculatura pulmonar se lleva a cabo en paralelo. Modificada de J. Schittny et al (2017)⁹, usado bajo licencia Creative Commons Attribution 4.0 International License (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

- **Fase embrionaria:** Se lleva a cabo durante las primeras 6-7 SG. El esbozo de ambos pulmones se inicia en la cuarta semana. Al final de esta fase se distinguen las primeras ramificaciones bronquiales, a nivel vascular se diferencian la arteria pulmonar, derivada del 6º arco aórtico, y las venas pulmonares.

- **Fase pseudoglandular:** Incluye el periodo hasta las 16 SG. Los hitos más importantes son que se completan las ramificaciones bronquiales hasta las

20 generaciones y se desarrolla toda la vascularización preacinar. Se inicia la diferenciación celular desde proximal a distal.

- *Fase canalicular*: Desde las 16SG hasta aproximadamente las 24 SG se forman las estructuras acinares: bronquiolos respiratorios y conductos alveolares, quedando diferenciada la vía aérea de conducción y respiratoria. En esta fase se desarrolla la unidad respiratoria primitiva, hay una multiplicación de los capilares por un activo proceso de angiogénesis y empieza a ponerse en contacto el epitelio alveolar con la red de capilares mesenquimales para formar la primera barrera alveolo-capilar. A final de esta etapa se produce la diferenciación de los neumocitos tipo I y II.

- *Fase sacular*: Desde las 24-26 SG hasta cerca de la edad de término (36-38 SG). Los neumocitos inician la síntesis de surfactante y empieza la septación de los sacos alveolares. El aumento de la superficie de intercambio hace que el mesénquima se condense y que lleve a una barrera alveolo-capilar compuesta por una doble red capilar separada por una capa de tejido conectivo central (Figura 2).

- *Fase alveolar*: Se inicia una o dos semanas antes de la edad de término y concluye alrededor de los dos años de edad. Es la etapa donde se forman los alveolos verdaderos y la barrera alveolo-capilar madura, haciéndose mucho más fina y con una única red capilar. El 90% de la superficie de intercambio se desarrolla en esta etapa, pasando de 0 a 50 millones alveolos al nacer hasta más de 300 millones en la edad adulta ⁶. La alveolización se produce de forma paralela a la maduración de la

microvasculatura, el septo se hace cada vez más delgado debido a una disminución del espacio intersticial secundario a apoptosis celular y los capilares se fusionan; en este proceso la matriz extracelular juega un importante papel ⁹.

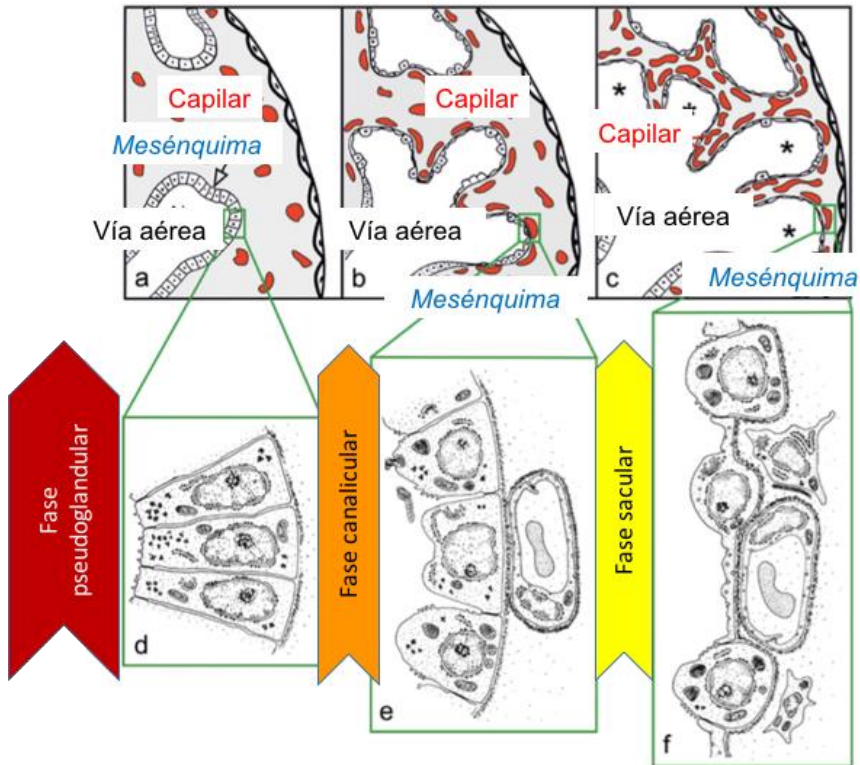


Figura 2. Desarrollo morfológico del parénquima pulmonar durante la etapa pseudoglandular, canalicular y sacular.

Fase pseudoglandular: los túbulos epiteliales se ramifican repetidamente y penetran en el mesénquima (a y d). Fase canalicular (b y e): se diferencian las células epiteliales en células tipo I y tipo II y se forma la primera barrera alveolocapilar. Fase sacular (c y f): los septos inmaduros contienen una red capilar de doble capa. Los extremos terminales del árbol bronquial representan espacios amplos y se llaman sacos (). Traducida de J. Schittny et al (2017)⁹, usado bajo licencia Creative Commons Attribution 4.0 International License (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).*

En un adecuado desarrollo pulmonar intervienen factores mecánicos y factores bioquímicos. Para un correcto desarrollo pulmonar, son imprescindibles una cantidad de líquido amniótico suficiente, un espacio intratorácico adecuado y la existencia de movimientos pulmonares fetales eficaces ¹⁰. En experimentación animal se ha observado cómo la abolición de los movimientos respiratorios fetales lleva consigo un mal desarrollo pulmonar ^{11,12}. El balance entre la producción y el aclaramiento de líquido pulmonar es crucial en el correcto desarrollo pulmonar, de forma que unos movimientos respiratorios fetales adecuados son primordiales para permitir este aclaramiento. En los casos de oligoamnios severo, al verse dificultados los movimientos fetales y secundariamente los movimientos respiratorios, se produciría un peor aclaramiento de líquido pulmonar y por consiguiente dificultades en el desarrollo pulmonar ¹³. Los movimientos respiratorios fetales también se ven influidos por distintos factores maternos, así el consumo de drogas como el tabaco y alcohol lo disminuyen y la exposición a cafeína, acidosis e hiperglucemia aumenta los movimientos respiratorios en el feto.

Desde el punto de vista bioquímico, están implicadas distintas hormonas, vías de señalización celular y factores de transcripción ¹⁰. La interacción de los diferentes factores de transcripción y el equilibrio entre los factores estimuladores e inhibidores, derivados de células pluripotenciales de origen endodérmico y del mesodermo, culminarán en la formación del pulmón. En esta organogénesis podemos destacar por su importancia la familia de los factores de crecimiento de los fibroblastos

(FgFs), así, por ejemplo, FgF10 y el Fgfr2 están implicados en la correcta ramificación del árbol bronquial, y varios FgFs, como el FgF2 y FgF18, intervienen en la diferenciación de los neumocitos tipo II y la formación de la proteína C del surfactante. La vía de señalización opuesta es la del transforming growth factor beta (TGFbeta), que inhibe la proliferación celular, promueve el desarrollo de la matriz extracelular y promueve la reparación tras un daño pulmonar ¹⁴. La vía de señalización del ácido retinoico tiene un importante papel en el proceso de alveolización pues interactúa con el resto de vías de señalización (FgFs y factores de crecimiento derivados de las plaquetas (PDGFs)) para su adecuado desarrollo ¹⁵. También juega un papel crucial el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), responsable de un adecuado desarrollo de la red capilar pulmonar distal. Clásicamente se postulaba que la vía aérea y la vascularización pulmonar llevaban un desarrollo en paralelo, realizándose el vascular de forma pasiva. En contraste, la “hipótesis vascular” propone que la vía de señalización VEGF responsable del desarrollo de los vasos sanguíneos pulmonares promueve a su vez la correcta alveolización y septación alveolar tanto en etapas precoces de la vida como en su mantenimiento en etapas posteriores ¹⁶. En experimentación animal se ha observado cómo la inhibición del VEGF lleva consigo una interrupción en la angiogénesis, lo que se traduce en una inhibe la alveolización, y cómo la estimulación de esta vía de señalización lleva a una recuperación del desarrollo alveolar ¹⁶.

C. DESARROLLO PUMONAR DEL PREMATURO. FISIOPATOLOGÍA DE LA DISPLASIA BRONCOPULMONAR

Cuando acontece un parto prematuro se interrumpe el desarrollo pulmonar normal al modificarse los factores ambientales en los que este se lleva a cabo. El desarrollo debería continuar en un ambiente líquido y con bajo contenido en oxígeno hasta la fase alveolar, sin embargo, en estos RN el pulmón se expone a aire rico en oxígeno en etapas precoces. Además, el pulmón inmaduro tiene que llevar a cabo el intercambio gaseoso sin estar aún preparado.

Al nacer un RN entre las 24 y 32 SG, su pulmón se encuentra aún en la fase sacular, en la que la unidad respiratoria terminal está compuesta por sacos y conductos alveolares y una red capilar aún inmadura. La barrera alveolo-capilar es aún gruesa y el surfactante y el sistema de cortisol no han madurado lo suficiente como para llevar a cabo una respiración eficaz. Esto lleva consigo el desarrollo de distres respiratorio precoz con el consiguiente aumento de trabajo respiratorio e hipoxemia secundarios a una disfunción en el intercambio gaseoso. La hipoxemia a su vez dificultará la vasodilatación arterial pulmonar y contribuirá al desarrollo de hipertensión pulmonar (HTP) ⁸. La enfermedad derivada de la inmadurez pulmonar del RNPT es la enfermedad de membrana hialina (EMH). Clásicamente su tratamiento había sido la ventilación mecánica (VM) y el oxígeno, esto conllevaba una agresión pulmonar que desembocaba en el desarrollo de una enfermedad pulmonar secundaria a

VM descrita por primera vez a mediados de siglo XX con el nombre de displasia broncopulmonar ¹⁷.

Dos avances médicos en medicina perinatal han sido cruciales en el aumento de la supervivencia de RNPT: el tratamiento con corticoides prenatales para la maduración pulmonar, y la administración de surfactante para la EMH. Anteriormente, la DBP, definida por primera por Northway en 1967, era característica de prematuros moderados con formas de EMH graves y que estaban sometidos a barotrauma por una VM agresiva e hiperoxia ¹⁷. Desde la implementación y generalización de los corticoides prenatales y la administración de surfactante, así como la mejora en las unidades de cuidados intensivos neonatales (UCIN), la población más susceptible de desarrollar DBP son RNPT menores de 32 SG con pulmones más inmaduros en los que se utilizan terapias ventilatorias protectoras y hay una restricción en el uso de oxígeno suplementario. Así Jobe propone el concepto de “nueva displasia” ¹⁸. Se trata de formas menos graves de DBP en la cual predominan la disminución de la septación alveolar y del desarrollo vascular distal ¹⁹ secundarios a la toxicidad del oxígeno, las infecciones y la VM entre otros factores ²⁰.

Es pues un estado proinflamatorio en un pulmón inmaduro lo que produciría el desarrollo de la DBP. Contribuyen factores como las infecciones, el oxígeno y la VM, que promueven la movilización de células inflamatorias al pulmón creando así un desbalance entre citoquinas anti y proinflamatorias (aumento IL1, IL6, TNFalfa y descenso IL 10)

produciéndose por ello daño tisular, aumento de la apoptosis y disregulación de las vías de señalización celular implicadas en el desarrollo pulmonar (TGF beta, FgFs, PDGF, VEGF entre otras) ²¹. Además, el prematuro es más vulnerable al estrés oxidativo derivado de la hiperoxia, pues tienen un déficit relativo de los sistemas antioxidantes tales como el sistema de superóxido deshidrogenasa o glutatión dismutasa ²².

La exposición a infecciones, incluso durante la vida intrauterina, puede desencadenar un estado proinflamatorio que dificulte un correcto desarrollo pulmonar ²³. Así, la corioamnionitis materna es un factor de riesgo para el desarrollo de DBP, produciendo en el feto un aumento de mediadores proinflamatorios que interfieren con las vías de señalización normal, como hemos señalado previamente ²⁴. Esto se ha comprobado en modelos animales donde la exposición a endotoxinas lleva consigo una respuesta inflamatoria pulmonar más duradera alterando la expresión génica y deteniendo el desarrollo ²⁵. Igualmente, la preeclampsia y el crecimiento intrauterino retardado (CIR) también interfieren en la producción de citoquinas y factores de crecimiento inhibiendo directamente el desarrollo alveolar y vascular pulmonar desde la vida fetal.

Estos factores externos interfieren en la fase alveolar a nivel de la matriz extracelular, la vía aérea y la vascularización (Figura 3):

- *Matriz extracelular*: las metaloproteinasas participan en el proceso de remodelamiento de la matriz extracelular pero un exceso de su secreción

estimulado por la hiperoxia causaría un proceso de remodelación exagerado que dificultaría el adecuado desarrollo alveolar y vascular. De igual forma la VM podría activar excesivamente la vía del TGFbeta favoreciendo la apoptosis y fibrosis 26.



Figura 3. Fisiopatología de la displasia broncopulmonar.

- *Alveolización*: Tanto la VM como la hiperoxia van a promover la liberación de sustancias proinflamatorias como la IL1 o TNFalfa. La interferencia de estas sustancias proinflamatorias con vías de señalización fundamentales para una correcta alveolización como son las vías de señalización de los

FgFs o PDGFs llevará consigo una disminución en el número de alveolos y por tanto de la superficie de intercambio.

- *Vascularización*: la inhibición en la vía de señalización del VEGF interfiere en el desarrollo vascular, formándose vasos más pequeños y con una distribución anormal. Esto lleva consigo un disruptivo en el adecuado desarrollo alveolar ²¹.

En la DBP existe un amplio espectro de lesión pulmonar y, por tanto, distintos grados de enfermedad, siendo frecuente en las formas más graves el desarrollo de HTP. La vascularización pulmonar va a sufrir un desarrollo dismórfico con reducción del árbol vascular pulmonar distal ²⁷ que, unido a la imposibilidad de realizar un intercambio gaseoso eficaz, favorece la hipoxemia. Esta hipoxemia produce una vasoconstricción que, en un pulmón con una vasorreactividad anómala secundaria a una inmadurez de la vía de señalización del óxido nítrico (NO), causa una elevación en las resistencias vasculares pulmonares que influye a su vez en el remodelamiento vascular pulmonar. Se desarrollara una red vascular con vasos con menor área y paredes más engrosadas secundario a una proliferación muscular que desembocará en el desarrollo de enfermedad vascular pulmonar y finalmente HTP ^{28,29}. En formas graves de DBP se han identificado histológicamente anastomosis arteriovenosas intrapulmonares que, por el efecto shunt, contribuirían a la hipoxemia y empeoraría el pronóstico ³⁰.

La fisiopatología de la DBP es multifactorial, produciéndose una interacción entre los factores ambientales y la predisposición genética del RNPT. Se han detectados alteraciones genéticas en estudios en gemelos, donde se han identificado polimorfismos de un solo nucleótido (SNPs) que predisponen a DBP. Además, se han asociado determinados SNPs a un mayor riesgo de parto prematuro ³¹ o rotura prematura de membranas (RPM) ³². También se han relacionado con el desarrollo de DBP determinados polimorfismos en genes que codifican proteínas del surfactante o en el gen SPOCK2 ³³.

D. DISPLASIA BRONCOPULMONAR

1. DEFINICIÓN

La DBP es una enfermedad pulmonar crónica del RNPT secundaria al estado proinflamatorio derivado de la exposición del pulmón inmaduro a distintos estresantes y que tiene como resultado una limitación en la función respiratoria.

Actualmente, siguiendo las recomendaciones establecidas en la reunión de consenso del National Institute of Child Health and Human Development (NICHD) en el 2001, el diagnóstico de DBP es clínico ³⁴. Se define la DBP como la necesidad de oxígeno durante 28 días y se gradúa en leve, moderada o grave en función de la situación a las 36 semanas de edad corregida (SEC) en RNPT de menos de 32 SG o a los 56 días, o al alta, en los mayores de 32 SG; siendo leve si no precisan oxígeno, moderada si precisan menos del 30% de oxígeno suplementario y grave si

precisa más del 30% o presión positiva en la vía aérea. Ante las limitaciones que podrían derivarse de esta definición, Walsh et al propusieron una definición fisiológica mediante la realización de un test de reducción de oxígeno en aquellos pacientes que estuvieran sin soporte respiratorio y con menos del 30% de oxígeno suplementario a las 36 SEC ³⁵. Estudios posteriores han comprobado que con esta definición “fisiológica” se reduce la incidencia de DBP considerablemente ^{36,37}.

Previo a la definición de consenso del NICHD y a la definición fisiológica, y desde que Nortway definió por primera vez la DBP, se han propuesto distintas definiciones clínicas. En 1979, se propuso definirla como alteraciones radiológicas características junto a la necesidad de oxígeno al mes de vida ³⁸. Diez años más tarde, tras realizar un estudio prospectivo de prematuros menores de 1500 g a los dos años de vida, Shenan et al ³⁹ propusieron cambiar la definición, ya que observaron que la necesidad de oxígeno a las 36 SEC estaba más relacionada con el pronóstico respiratorio.

Aunque la definición de consenso del NICHD gradúa la DBP en tres niveles de gravedad, muchos de los estudios randomizados utilizan una forma modificada y consideran solo a las formas moderadas y graves de DBP al definirla como la necesidad de oxígeno o soporte respiratorio a las 36 SEC ⁴⁰. Además, esta definición se ha prestado a malas interpretaciones, ya que la necesidad de oxígeno suplementario “durante 28 días” o “a los 28 días” se ha utilizado de manera indistinta ⁴¹. Pero no

sólo esto, tanto en la publicaciones científicas como con fines clínicos, se siguen utilizando las diferentes definiciones de DBP, siendo la más frecuente la propuesta por Shenan seguida de la modificada del consenso del NICHD ⁴¹. Los estudios que comparan la capacidad predictiva de ambas sostienen que la definición de consenso debe de seguir siendo la de elección para el diagnóstico de DBP ⁴². La definición fisiológica, aunque aceptada desde 2003, solo se ha utilizado en el 6% de las publicaciones⁴¹.

La heterogeneidad en la definición de DBP, basadas en estudios con limitaciones metodológicas y en una población de RNPT difícilmente comparable a la actual, ha hecho que crezcan las dudas de su idoneidad. Una de las limitaciones de las definiciones más usadas (Shenan, consenso de NICHD y fisiológica) es la incapacidad de clasificar a determinados pacientes, sobre todo tras la extensión del uso de la ventilación no invasiva (VNI) y gafas nasales de alto flujo con FIO₂ 21% ⁴³. Muy recientemente Jensen et al ⁴⁴ han relacionado la morbilidad respiratoria y el neurodesarrollo de 2.766 prematuros menores de 27 SG a los 2 años de edad con 18 definiciones de DBP incluyendo la de consenso modificada y distintas opciones de soporte respiratorio y necesidades de oxígeno. A aquellas definiciones que tenían en cuenta el soporte respiratorio a la 36 SEC y obviaban la necesidad de oxígeno eran las que se asociaban con un mayor riesgo de morbilidad posterior. A raíz de estos resultados proponen redefinir la DBP en función del soporte respiratorio a las 36 SEC: grado 1: gafas nasales ≤2L/min, grado 2 gafas nasales > 2L/min o VNI y

grado 3 VM. También se ha planteado si son las 36 SEC el mejor momento para definir la DBP. Para analizarlo se compararon las distintas definiciones de DBP con el pronostico respiratorio y neurológico en una cohorte canadiense. No solo observaron que definir la DBP como la necesidad de oxígeno o soporte respiratorio a las 36 SEC es la que se asocia con mayor riesgo, si no que en el margen entre las 34 y 44 SEC, es a las 40 SEC donde la capacidad predictiva es mayor ⁴⁵. En el workshop organizado por el NICHD en 2016 se propuso redefinir la DBP clasificándola en tres grupos de gravedad (I, II y III) en base a distintas combinaciones de FiO₂ y soporte respiratorio. Así, se incluiría un grupo de DBP III(A) en el que estarían representados aquellos RNPT que murieron por fallo respiratorio entre los 14 días de vida y 36 SEC ya que éstos podrían considerarse formas extremas de DBP grave ⁴⁶.

Las definiciones propuestas de DBP siempre se han basado en la necesidad de tratamientos (oxígeno, soporte respiratorio) en un momento determinado (28 días, 36 SEC) y no en un punto de vista fisiopatológico ⁴⁷. Esto podría ser útil con finalidad epidemiológica, pero para poder llegar a establecer estrategias preventivas y tratamientos precoces se necesitarían biomarcadores y escalas de riesgo que pudieran detectar aquellos RNPTMBP, no solo con mayor riesgo de DBP tal como la definimos hoy en día, si no con mayor morbimortalidad a largo plazo ⁴⁸.

2. MAGNITUD: PREVALENCIA, MORBIMORTALIDAD Y PRONÓSTICO

La prevalencia global de la DBP es cercana al 25% en RNPT menores de 1500 g en la mayoría de las series ⁴⁹, prácticamente la misma que hace 25 años ^{36,50}. En Estados Unidos el 68% de los RNPT menores de 28 SG desarrollaron algún grado de DBP, y utilizando la definición fisiológica la padecieron el 40% de ellos entre el 2003 y 2007 ³⁶. El estudio MOSAIC europeo de 2011 describe una incidencia de DBP del 10 al 20% en RNP entre 23 y 31 SG ⁵¹. En España, datos extraídos del registro SEN1500 del 2014 registran un 34% de DBP en menores de 1500 g con un 17,1% de formas moderadas o graves. La prevalencia aumenta de manera inversa a la EG, alcanzando en nuestro país el 64% de los RNPT entre 26 y 28 SG y el 8,9% de los mayores de 30SG en 2014 ⁵². La proporción de DBP grave también es mayor a menor peso: en menores de 1000 g las formas moderadas y graves llegan a alcanzar el 46% ⁵³.

La DBP además de ser la complicación más frecuente de los RNPT, es quizás la más grave. Los niños con DBP tienen una hospitalización más prolongada y mayor morbilidad infantil derivada de las complicaciones cardiorrespiratorias, problemas de crecimiento y mayor riesgo de retraso en el neurodesarrollo ⁵⁴. Esta morbilidad aumenta considerablemente en aquellos RNPT con formas graves de DBP ⁵⁵ y en especial en los que precisan VM a largo plazo ⁵⁵. Se ha propuesto distinguir dentro de la DBP grave dos subgrupos, siendo el tipo 2 el que

incluiría a RNPT con necesidad de VM mas allá de las 36 SEC. Este grupo supondría un fenotipo de especial riesgo que precisaría un estudio más pormenorizado y seguimiento por un equipo multidisciplinar y con estrategias de cuidados concretas ⁵⁵. Hoy en día hay mucha heterogeneidad en su manejo probablemente debido a la falta de evidencia científica ⁵⁶.

a) Morbilidad respiratoria

La morbilidad respiratoria se concentra principalmente en los primeros años de vida en relación a exacerbaciones respiratorias secundarias a procesos infecciosos. El grupo más vulnerable son aquellos con formas graves de enfermedad, aumentando mucho la morbimortalidad en aquellos con necesidades de VM domiciliaria y portadores de traqueostomía. La tasa de rehospitalizaciones alcanza hasta el 50% en el primer año de vida, en comparación con el 23% de prematuros sin DBP. Además, tienen más número de ingresos y días de estancia ⁵⁷. Durante el segundo y tercer año de vida mejora el estado respiratorio paulatinamente y disminuye el número de ingresos, sin embargo, el mayor riesgo de hospitalización por causa respiratoria se mantiene incluso hasta la vida adulta ⁵⁸.

Los RNPT con DBP tendrán mayor hiperreactividad bronquial (asma-like), tos e intolerancia al ejercicio además de una peor función pulmonar en la infancia ⁵⁹, adolescencia ⁶⁰ e incluso en la edad adulta ⁶¹. Meiners et al ⁶² plantean la hipótesis de que la exposición precoz a oxígeno

en RNPT con DBP puede interferir en las vías moleculares de envejecimiento y explicar el aumento del riesgo de enfermedad pulmonar en la edad adulta. Basándose en modelos animales de DBP, observan como la hiperoxia puede favorecer el daño del ADN y de la función mitocondrial asociada al estrés oxidativo y producir alteraciones epigenéticas como alteraciones en el microRNA o cambios en la metilación del ADN que ocasionen un cambio en la expresión génica y un desbalance entre vías de señalización contrarias, con la consiguiente fibrosis y detección en el desarrollo pulmonar .

Muchos de estos estudios pertenecen a la época previa al uso del surfactante, y a priori no podrían extrapolarse los resultados a la población actual. Los estudios realizados en la era post surfactante identifican peor función pulmonar a la edad escolar en prematuros con respecto a nacidos a término y, dentro de los prematuros, peor en aquellos con DBP según su gravedad. Apenas hay diferencias en la función pulmonar de niños que fueron prematuros sin DBP y con DBP leve ⁶³. La peor función pulmonar no siempre se ve relacionada con una peor situación clínica en este grupo de edad ⁶⁴. Aunque los estudios al respecto son heterogéneos tanto en la población a estudio como en las variables estudiadas, y hay algún estudio con resultados contradictorios ⁶⁵, el conocimiento actual concluye que existen mayores síntomas respiratorios y peor función pulmonar hasta la edad adulta ⁶⁶.

b) Hipertensión pulmonar

Una complicación que empeora el pronóstico de la DBP es la HTP, más aún en formas graves de la enfermedad. La mortalidad hospitalaria es mayor si se añade HTP a la DBP. A los dos meses de vida, la coexistencia de HTP aumenta la mortalidad hasta un 20% con respecto al 1% de los que no la tenían ⁶⁷. Se ha publicado una mortalidad de hasta un 48% a los dos años del diagnóstico ⁶⁸. Los estudios sobre morbilidad en RNPT con DBP e HTP no encuentran diferencias en los días de ingreso hospitalario, duración de oxígeno suplementario o crecimiento, aunque son muy escasos y con limitaciones. Progresivamente la situación clínica tiende a mejorar en la mayoría de los supervivientes ⁴⁹. Los estudios del pronóstico a largo plazo son casi inexistentes, y los que existen sugieren que el aumento de tono vascular pulmonar persiste en la adolescencia, incluso tras la desaparecer de los signos de HTP ⁶⁹.

La HTP afecta del 17 al 24% de los RNPT con DBP ⁷⁰. La incidencia de HTP aumenta de manera proporcional a la gravedad de la DBP ⁷¹. El porcentaje de HTP en lactantes con DBP leve va del 1,7% observado en el estudio de Alabama ⁷² hasta el 9% en la serie de Colorado ⁷³. La HTP es más frecuente en niños con DBP grave, alcanzando del 29 al 58% según las series ⁷⁴.

La HTP sería la forma más grave del espectro de enfermedad vascular pulmonar (EVP) del RNPT ⁷³. La EVP se desarrollaría por un

aumento de resistencias vasculares pulmonares secundaria a un desarrollo vascular pulmonar anómalo formado por una red vascular dismórfica de paredes vasculares engrosadas con una vasorreactividad alterada. La EVP no sería detectable con los métodos habituales de screening de HTP pero contribuiría a la morbilidad de la DBP.

El diagnóstico de EVP es difícil y requiere de alto grado de sospecha porque los síntomas de HTP pueden estar enmascarados por los propios de la DBP. Su alta incidencia y mortalidad hacen necesario su screening, siendo la ecocardiografía el método de elección al ser muy accesible y no ser invasiva. A pesar de sus limitaciones, es capaz de identificar HTP en torno al 80% de los niños menores de 2 años, sin embargo tiene capacidad limitada para determinar la gravedad de la HTP al compararlo con el cateterismo cardiaco (gold standard para diagnóstico de HTP de cualquier causa) ⁷⁰. Otra de sus limitaciones es el diagnóstico de anomalías cardiovasculares que pudieran justificar la HTP, como son la existencia de colaterales sistémico-pulmonares o estenosis de venas pulmonares, que en formas de HTP moderadas o graves asociadas a DBP se han encontrado hasta en el 65% de los casos ⁷⁵.

Aunque el screening ecocardiográfico de HTP esta extendido y se aboga por un control estrecho de estos pacientes una vez diagnosticados, el mejor momento para iniciar el screening y el plan terapéutico y de seguimiento más indicado que deben seguir estos pacientes son temas aún por concretar ⁶⁹. La tendencia más extendida es realizar una primera

ecocardiografía los 28 días de vida si hay factores de riesgo o a las 36 SEC en formas moderadas y graves de DBP ^{74,76}. Continuar con un seguimiento tras el alta es importante, ya que puede aparecer de forma tardía incluso con controles previos normales ⁷⁷ o sufrir un empeoramiento en el contexto de infecciones respiratorias concomitantes ⁷⁸.

c) Morbilidad neurológica

La incidencia de alternaciones en el neurodesarrollo es mayor en RNPT con DBP. Estos niños tendrán una peor puntuación en la escala de neurodesarrollo Bayley II, tanto de forma global como en el componente psicomotor y mental por separado ⁷⁹. En la última versión de esta escala, Bayley III, consiguen una peor puntuación en los ítems combinados de lenguaje y capacidad cognitiva ⁸⁰.

El riesgo de alteración del neurodesarrollo aumenta a mayor gravedad de la DBP ⁴⁹, aumentando en RNPT menores de 28 SG de un 28,1% hasta el 61,9% al comparar aquellos sin DBP con los que padecen formas graves ⁵³. El riesgo de parálisis cerebral infantil (PCI) también es mayor en RNPT menores de 28 SG con DBP grave, multiplicándose por seis el riesgo de tetraparesia y por cuatro el de diplejía con respecto a los que no tuvieron DBP, con un menor aumento del riesgo en formas más leves de DBP ⁵⁷. En un reciente estudio solo han encontrado diferencias significativas en aquellos con DBP grave y no en formas leves de DBP ⁸¹.

La asociación de HTP también aumentará el riesgo de alteraciones en el neurodesarrollo ⁸².

Los niños con DBP suelen tener con más frecuencia comorbilidades asociadas (sepsis, HIV, LPV, ROP), lo que podría influir en el posterior pronóstico neurológico ⁸³. Pero varios estudios han llegado a la conclusión que la DBP es un factor de riesgo independiente de afectación cognitiva a los 18-22 meses ⁸⁰ y de PCI ⁵⁷.

En los escolares con DBP son más frecuentes los déficit cognitivos, motores y trastornos del comportamiento ⁴⁹.

3. ESTRATEGIAS PREVENTIVAS: FACTORES DE RIESGO Y BIOMARCADORES

A pesar de las mejoras en los cuidados perinatales y neonatológicos, y la administración de tratamiento preventivos como son la vitamina A y cafeína ⁸⁴, la incidencia de DBP apenas se ha modificado en las últimas décadas ⁵⁰. Es aún un reto en la medicina de nuestros días identificar a los RNPT que desarrollaran DBP y sus complicaciones.

Estudios realizados a lo largo de las últimas décadas han intentado definir escalas de riesgo en base a factores de riesgo clínico, marcadores bioquímicos o de imagen con los cuales seamos capaces de identificar precozmente a los niños que desarrollan DBP y que podrían beneficiarse de intervenciones precoces.

a) *Factores de riesgo clínicos. Escalas de riesgo*

Los principales factores de riesgo de DBP son la menor EG y la necesidad de VM. Esta ampliamente descrito que la incidencia de DBP aumenta de manera inversamente proporcional a las SG. Desde un punto de vista fisiopatológico, esta relación es lógica ya que se exponen al ambiente extrauterino pulmones en etapas más precoces del desarrollo.

La VM fue descrita como causante de DBP desde su descripción inicial, secundaria al volutrauma y barotrauma producidos por ésta. En nuestros días, a pesar de las estrategias ventilatorias protectoras, sigue siendo un factor de riesgo conocido de DBP, ya sea por perpetuar el estado proinflamatorio que sufre el pulmón inmaduro, o por ser indicador de un mal desarrollo pulmonar que la haría necesaria para mantener un adecuado intercambio gaseoso.

No sólo se ha relacionado con DBP el simple hecho de precisar soporte respiratorio, sino con su necesidad durante las primeras semanas de vida. Así, Laughon et al ⁸⁵ describieron tres patrones en la evolución respiratorio de los RNPT extremos durante los primeros 14 días de vida: un grupo de ellos mejora de forma paulatina, otro presenta un empeoramiento progresivo y un tercero sufre un empeoramiento respiratorio a partir de la primera semana de vida tras una mejoría inicial. Al comparar este último grupo con los que tenían una FiO₂ menor del 25%, observaron que eran de menor EG y fueron pequeños para su EG (PEG)

en mayor proporción, con un desarrollo de DBP del 51% y 17% respectivamente.

La duración de la VM esta directamente relacionada con el desarrollo de DBP y su gravedad. El precisar VM a los 7 días de vida es un factor de riesgo importante de DBP moderada o grave en RNPT menores de 28 SG (OR de 27,3) ⁸⁶. La VNI, ya sea de manera precoz desde la sala de partos o como soporte respiratorio postextubación, se usa de manera generalizada en las UCIN como estrategia para disminuir el uso y duración de la VM ⁸⁷, sin embargo, no esta tan claro que disminuya el riesgo de DBP ⁸⁸ o el pronóstico respiratorio a largo plazo ⁸⁹.

Otros factores de riesgo de DBP son el peso al nacer, sexo masculino, CIR, el antecedente de corioamnionitis o la preeclampsia, así como comorbilidades como la sepsis, DAP o NEC ⁹⁰. La interacción entre ellos podrían modular el riesgo de DBP. Las características perinatales también se han relacionado con el estado respiratorio a medio-largo plazo: los RNPT expuestos a tabaquismo materno ⁹¹, con menor peso al nacer, CIR o varones tienen mayores problemas respiratorios en el primer año de vida ⁹².

En la figura 4 están resumidos los factores de riesgo que se han relacionado con DBP.

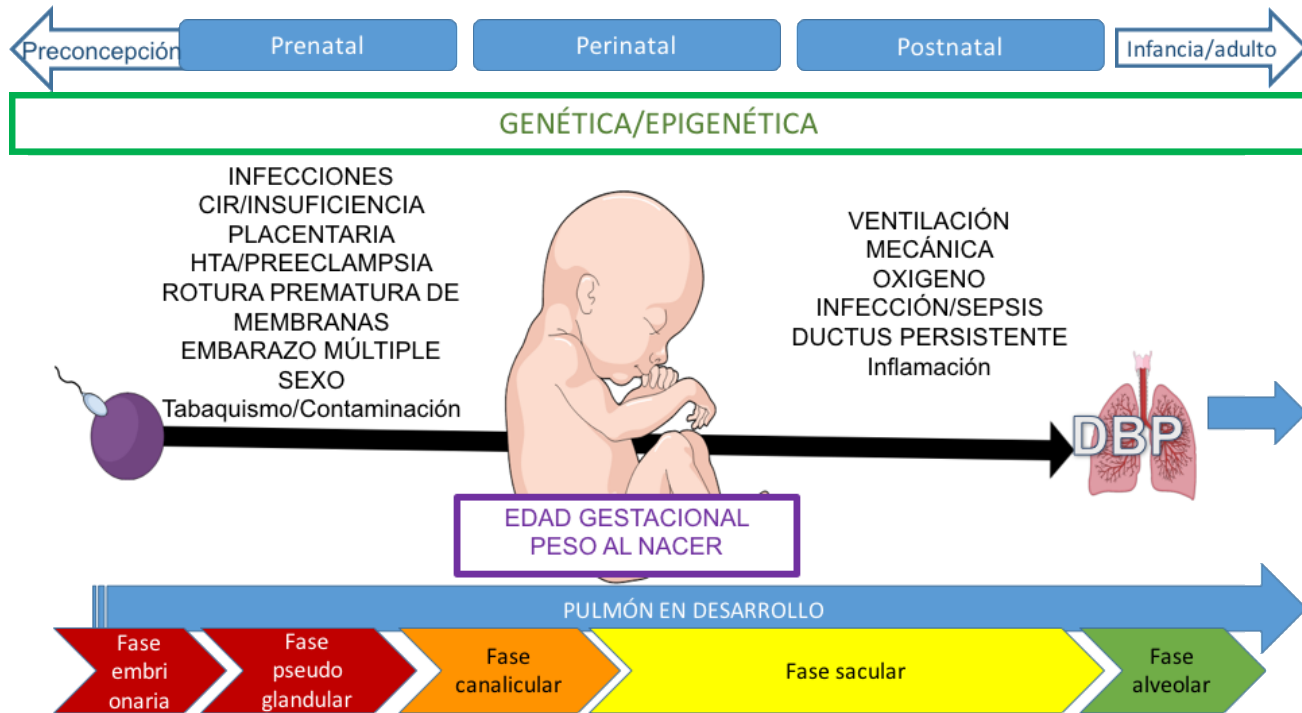


Figura 4. Factores de riesgo de displasia broncopulmonar.

(1) Factores de riesgo prenatales

La exposición fetal a distintas circunstancias que alteren el “ambiente intrauterino normal” e interfieran con las vías de señalización que participan en el desarrollo pulmonar podrían ocasionar un “estrés antenatal” que altere la susceptibilidad del RNPT a condiciones postnatales adversas y ello aumentar el riesgo de desarrollar DBP ⁹³.

Corioamnionitis

El antecedente de corioamnionitis ha sido clásicamente considerado un factor de riesgo para el desarrollo de DBP. Sin embargo, existen resultados contradictorios al respecto, los criterios diagnósticos de corioamnionitis no son consistentes o comparables entre distintos estudios y son pocos los que utilizan criterios histológicos o microbiológicos ⁹⁴. En un estudio de cohortes de 1.241 RNPTMBP, tras el análisis placentario, no se encontró mayor riesgo de DBP en aquellos con corioamnionitis ⁹⁵. Por otro lado, la corioamnionitis es una importante causa de parto prematuro lo que hace a la EG un importante factor de confusión a la hora de analizar su relación con la DBP ⁹⁴.

La infección prenatal produce un estado proinflamatorio que podría interferir en el desarrollo pulmonar normal tal como se traduce de modelos animales ²⁵. La disminución de la incidencia de distres respiratorio en RNPT con corioamnionitis parece explicado por una aceleración en el proceso madurativo pulmonar, pero a largo plazo produce una disrupción en el proceso de alveolización y en los mecanismos de remodelación

pulmonar que al añadirse a otros factores proinflamatorios postnatales favorecería el posterior desarrollo de DBP. El ureaplasma es el microorganismo más relacionado con el parto prematuro. En un modelo experimental en primates se ha comprobado que el ureaplasma tiene un gran tropismo pulmonar produciendo inflamación pulmonar con fibrosis y mal desarrollo pulmonar. En autopsias de prematuros infectados se han observado hallazgos histológicos similares ⁹⁶.

Crecimiento intrauterino retardado y preeclampsia

Los RNPT con CIR tienen mayor riesgo de DBP, este riesgo se mantiene tras ajustar por SG, factores maternos y características neonatales ⁹⁵, siendo junto con la EG y el peso al nacer uno de los factores de riesgo más importante de DBP ⁹⁵.

El CIR esta causado por insuficiencia placentaria y ésta a su vez tiene su origen en una alteración en el proceso de angiogénesis placentario mediada por factores como el VEGF ⁹⁷. Una alteración en la angiogénesis también es causante de la preeclampsia ⁹⁸. Los mecanismos biológicos que ocasionan el CIR producirían en el pulmón fetal una situación paralela, alterando las vías de señalización del VEGF y TGFbeta y alterando el proceso de angiogénesis pulmonar con aumento de la vulnerabilidad futura ⁹³.

La preeclampsia es una importante causa de parto prematuro y se ha asociado con el mayor riesgo de DBP ⁹⁹, aunque estudios más actuales

lanzar resultados contradictorios al respecto ¹⁰⁰. En RNPT con antecedente de preeclampsia, aquellos que eran PEG tenían mayor riesgo de DBP que aquellos con un peso adecuado para EG¹⁰¹. En un reciente estudio prospectivo, el antecedente de preeclampsia aumentaba el riesgo de DBP (OR 4,22), sin embargo esta relación no era significativa tras ajustarla por CIR o vía del parto ¹⁰².

(2) Factores de riesgo perinatales

Además de en RNPT con una menor EG y el peso al nacer, la DBP es más frecuente en el sexo masculino ¹⁰³. El uso de corticoides prenatales no cambia el mayor riesgo de DBP de los RNPT varones ¹⁰⁴. El ambiente androgénico interfiere en el desarrollo pulmonar, la síntesis de surfactante y el daño secundario a hiperoxia ¹⁰⁵. Se ha comprobado esta mayor susceptibilidad masculina en modelos murinos de DBP que inducen lesión por hiperoxia ¹⁰⁶, no así en aquellos que producen daño inflamatorio ¹⁰⁷. Estudiando células mesenquimales en aspirado traqueal de RNPT, la expresión génica de factores de transcripción implicados en la vía de señalización de PDGF en varones era menor que en mujeres, fundamental para el proceso de alveolización ¹⁰⁸.

Un factor de riesgo importante de DBP es el ser PEG, pudiendo hasta duplicar el riesgo de DBP ¹⁰⁹. Aunque hay casos de PEG constitucionales, la mayoría de ellos tienen el antecedente de CIR, factor de riesgo importante de DBP.

(3) Factores de riesgo postnatales.
Comorbilidades

Los RNPTMBP con DBP tienen con más frecuencia otras comorbilidades neonatales como sepsis, DAP o NEC. En esta asociación podrían influir el estar ante un RNPT más enfermo, con una mayor necesidad de soporte respiratorio secundaria a una afectación del estado general o a complicaciones sobreañadidas como pueden ser la hemorragia pulmonar en RNPT con DAP significativos o shock séptico. Estas situaciones producirían una liberación de mediadores inflamatorios que interferirían en las vías de señalización encargadas del adecuado desarrollo pulmonar.

Ductus arterioso persistente

Aunque se ha relacionado el aumento de riesgo de DBP en RNPT con DAP ¹¹⁰, publicaciones realizadas en la última década lanzan dudas al respecto, cuestionándose el beneficio del tratamiento tanto médico como quirúrgico ¹¹¹.

Igual que ocurre en la DBP, la incidencia de DAP es mayor a menor EG, siendo de hasta el 55% en menores de 29 SG ¹¹². La evolución natural es el cierre espontáneo del ductus, que es más tardío en aquellos con menor EG, siendo a los 13 días en los RNPT entre 26 y 28 SG, y a los 70 días en los menores de 26 SG ¹¹³. El DAP es frecuente en los primeros días de vida, etapa en la que un RNPT vulnerable se expone a grandes cambios hemodinámicos. Tras la caída de las presiones pulmonares, a

través del ductus se mantendría un hiperaflujo al lecho vascular pulmonar, aumentando la precarga del ventrículo izquierdo y produciendo un edema pulmonar intersticial que dificultaría la difusión libre de oxígeno llevando consigo un aumento de las necesidades de oxígeno o soporte respiratorio ¹¹¹. La magnitud del DAP es un importante factor a la hora de considerar su repercusión, siendo el diámetro ductal medido por ecocardiografía el más usado para considerar un ductus hemodinámicamente significativo (HsDAP) ¹¹⁴. Se han propuesto distintas maneras de definir el HsDAP ^{112,115}, lo que dificulta la comparación de resultados entre los distintos estudios. La presencia de HsDAP en los primeros días de vida se ha relacionado con un peor resultado combinado DBP/muerte, El-Khuffash et al ¹¹⁶ proponen un score de riesgo para estimar el riesgo de DBP, donde se incluyen la EG y ecografía en las primeras 48 horas de vida con las medidas del diámetro del ductus, velocidad de flujo y gasto cardiaco izquierdo.

Los RNPT con HsDAP tienen mayor mortalidad ¹¹⁷ y presentan más complicaciones precoces graves como son la HIV o la hemorragia pulmonar ¹¹⁸. La hemorragia pulmonar tiene una mortalidad de hasta el 80% ¹¹⁹ y en los supervivientes el riesgo de DBP está aumentado (OR 7,67) ¹²⁰. El tratamiento precoz con indometacina del HsDAP disminuye la incidencia de hemorragia pulmonar (21% vs 2% en tratados) ¹²¹.

En cuanto al desarrollo de DBP, la presencia de ductus parece contribuir a su desarrollo tal como se traduce de estudios experimentales y observacionales. La exposición prolongada a un HsDAP aumentaría el

riesgo de DBP, incrementándose un 70% por cada semana más de exposición ¹²², esto apoyaría su tratamiento. Sin embargo, en el estudio PDA-TOLERATE no se encontró diferencia en la incidencia de DBP en aquellos con tratamiento del HsDAP más allá de los 10 días de vida ¹²³. En centros con manejo conservador del DAP, no se han encontrado diferencias en la incidencia de DBP u otras comorbilidades graves con el manejo conservador ¹¹². El beneficio de la ligadura quirúrgica es dudoso¹²⁴, la ligadura precoz aumenta la morbimortalidad y el desarrollo de síndrome cardiaco postligadura ensombrece el pronóstico ¹²⁵, sin embargo en casos seleccionados con HsDAP de larga duración y con repercusión clínica, según la evidencia actual, debe ser considerado como una herramienta terapéutica útil ¹²⁶.

Otra de las estrategias en el manejo del DAP ha sido el uso de tratamiento profiláctico. Los estudios sobre el beneficio de la indometacina profiláctica lanzan resultados contrarios, varios de ellos han observado disminución de la incidencia de hemorragia pulmonar y HIV grave y necesidad de ligadura del DAP ¹²⁷, en cambio otros concluyen que no solo no disminuye el riesgo de DBP en aquellos con DAP, si no que aquellos RNPT expuestos a indometacina los primeros días de vida sin DAP tienen un mayor riesgo de DBP ¹²⁸. El ibuprofeno profiláctico tampoco ha demostrado disminuir la incidencia de DBP ¹²⁹. La ligadura quirúrgica profiláctica no está indicada en el manejo del RNPT al no reducir ni la

mortalidad ni el riesgo de DBP y tener muchas complicaciones asociadas¹³⁰.

Parece que los tratamientos actuales del DAP son de por sí factores de riesgo de DBP¹³¹, anulando el posible beneficio que tendría el cierre del ductus en el desarrollo de la microvasculatura pulmonar. El análisis de la idoneidad de otras alternativas terapéuticas como el cierre percutáneo están aún por evaluar ¹³².

Oxígeno

El requerimiento de oxígeno acumulado se ha visto relacionado con el mayor desarrollo de DBP ¹³³ y con morbilidad respiratoria en el primer año de vida ¹³⁴. La excesiva exposición a oxígeno induciría estrés oxidativo que produciría un aumento de radicales libres causando daño tisular, la liberación de citoquinas y finalmente una alteración en el correcto desarrollo pulmonar del RNPT ⁸³. Sin embargo, el oxígeno es necesario para prevenir la hipoxemia así como para un correcto crecimiento y neurodesarrollo ¹²⁸, siendo su requerimiento mayor en aquellos RNPT más enfermos. En base a eso, se han desarrollado ensayos clínicos multicéntricos como el Benefits Of Oxygen Saturation Targeting trial (BOOST-I) ¹³⁵ o el estudio SUPPORT ¹³⁶ para determinar cual es la saturación diana más adecuada en RNPT menores de 32 SG. De ellos se concluye que en los que se mantenía una saturación entre 95 y 98% era más frecuente la DBP. Al comparar entre saturaciones de 85-89% y 91-

95% no se encontraron diferencias en el desarrollo de DBP, pero si mayor mortalidad en aquellos con una saturación dióxido de carbono más baja.

(4) Escalas de riesgo

Se han publicado multitud de modelos predictivos que incluyen diferentes factores de riesgo, cada uno con sus limitaciones, que han hecho que no se hayan podido aplicar a la práctica clínica. Muchos de ellos se han llevado a cabo en la etapa previa al uso de surfactante, con poblaciones poco comparables con las actuales, además, el utilizar distintos criterios para definir DBP y demás variables hacen de los estudios poco extrapolables ¹³⁷. Onland et al realizaron una revisión sistemática de 26 de estos estudios y analizaron su validez externa, la mayoría presentaban una pobre o moderada capacidad discriminatoria ¹³⁸. Uno de ellos, que añade a lo demás el tener en cuenta los días de vida extrauterina, concluye que en los primeros días de vida (ddv) contribuye mas al riesgo de DBP factores como la EG y peso al nacer, sin embargo a partir de la semana de vida la persistencia de la necesidad de VM es el factor que más contribuye al desarrollo de DBP ⁹⁰. No incluyen en el modelo comorbilidades como la NEC o DAP ya que no fueron factores de riesgos independientes al ajustarlo por el EG y soporte respiratorio.

b) Biomarcadores

Como hemos comentado, la DBP es una enfermedad heterogénea con una definición operativa que se realiza una vez esta la enfermedad instaurada. La escasa modificación de su incidencia a pesar de las

estrategias actuales en el manejo del RNPTMBP hacen necesario la identificación de biomarcadores que puedan detectar de manera precoz a aquellos que puedan beneficiarse de medidas preventivas concretas, y que no expongan a los efectos indeseables de estas intervenciones a aquellos con poco riesgo de desarrollarla.

Un biomarcador se define como "una característica que se mide y evalúa como un indicador de procesos biológicos normales, procesos patogénicos o respuestas farmacológicas a una intervención terapéutica"¹³⁹. Estos pueden ser una característica clínica, hallazgos radiológicos o pruebas de laboratorio que caracterizan la actividad de la enfermedad, que son útiles para el diagnóstico precoz, la predicción de la gravedad de la enfermedad o el monitoreo de los procesos de la enfermedad y la respuesta al tratamiento. El biomarcador ideal debe ser reproducible y preciso, con rentabilidad clínica, y coste-efectivo para la aplicación en la práctica clínica.

En la DBP se han estudiado multitud de biomarcadores. Las escalas de riesgo clínico fueron las primeras utilizadas para la predicción de DBP, así como hallazgos de imagen, siendo los hallazgos en la radiografía de tórax los primeros en describirse en la "vieja DBP"¹³⁷. En las dos últimas décadas ha crecido exponencialmente las comunicaciones sobre posibles biomarcadores de DBP, de forma paralela a como ha ido aumentando el conocimiento de su fisiopatología.

A continuación realizamos un breve resumen de ellos clasificándolos en dos grandes grupos; biomarcadores bioquímicos y de imagen, ya que las características clínicas ya han sido revisadas con anterioridad.

(1) Biomarcadores bioquímicos

Factores de crecimiento y citoquinas

Entre los biomarcadores bioquímicos, han suscitado mucho interés los relacionados con la inflamación (pro-anti inflamatorios) por el importante papel que parece tener ésta en el desarrollo de DBP. Son muy numerosos los estudios realizados, tanto en aspirado traqueal como en sangre periférica. Entre los marcadores bioquímicos podemos destacar la elastasa, citoquinas y quemoquinas como IL1 β , IL6 o MCP-1, y factores de crecimiento como la endotelina-1, ET-1 y angiopoietina-2, cuyo aumento se ha relacionado con mayor riesgo de DBP ⁸³. Debido a la complejidad de la fisiopatológica de la DBP, hay estudios que han propuesto analizar la relación de biomarcadores entre si, así en RNPT con DBP la ratio IL1 β /IL6 está aumentada y la ratio IL6/VEGF o MMP-9/TIMP-1 disminuidas ⁸³. Los estudios en aspirado traqueal tienen la limitación de que es preciso que el paciente este intubado; además, las muestras de sangre dan información sistémica, sin tener por qué traducir lo que esta ocurriendo únicamente en el pulmón. Por otro lado, incluir la medición de citoquinas a los modelos de variables clínicas no parece aumentar los valores predictivos ¹⁴⁰. Hay que considerar que estas mediciones pueden variar mucho entre laboratorios y

los resultados precisar de tiempos largos, lo que no los hace muy prácticos para el uso en la clínica habitual ¹⁴¹.

Genómica

La interacción genética-ambiente juegan un importante papel en el desarrollo de la DBP y en ello se basa el interés por el uso de la genómica como herramienta predictiva. Con técnicas “omics”, se han detectado determinadas vías genéticas y mutaciones raras en el exoma involucradas en el control de la estructura y función del pulmón, así como distintas expresiones de microRNA en aquellos con DBP ¹⁴². El estudio de la microbiómica pulmonar también parece un campo prometedor ¹⁴³. El adecuado funcionamiento de vías de transcripción con la *Sonic hedgehog* también parece tener un importante role. Iniciativas como el programa “Lung molecular atlas progame” (LungMAP) pretende crear un atlas molecular público y accesible para favorecer el conocimiento del desarrollo del pulmón y facilitar los avances en el tratamiento de esta patología ¹⁴⁴.

Biomarcadores hemodinámicos: péptido natriurético tipo B

El péptido natriurético tipo B (BNP) es una hormona polipeptídica que se genera en el ventrículo cardíaco estimulado por la sobrecarga de volumen o presión ¹⁴⁵. En la sangre periférica esta prohormona se escinde dando lugar a su forma activa, el péptido natriurético tipo B (BNP) y su extremo N-terminal inactivo (NTproBNP) (Figura 5). El NTproBNP parece ser más estable, y tiene una vida media más larga que el BNP ¹⁴⁶ y no

cruza la barrera placentaria ¹⁴⁵. Los péptidos natriuréticos juegan un papel importante en la homeostasis de fluidos, presión arterial y crecimiento de los cardiomiocitos, protegiendo de la progresión de la insuficiencia cardiaca. Empiezan a secretarse muy precozmente en la vida fetal, influyendo de manera importante en el desarrollo cardiaco ¹⁴⁵. Sus niveles varían según la edad. El momento de la vida en el que esta más elevado de manera fisiológica es al nacimiento, coincidiendo con los importantes cambios hemodinámicos que se producen en el periodo transicional ¹⁴⁷. Tras esta primera semana de vida, los niveles de NTproBNP sufren una caída inicialmente más rápida en el primer mes de vida y posteriormente más paulatina hasta su estabilización en la edad escolar ¹⁴⁶. En el RNPT, las cifras son mayores que en el recién nacido a término, de manera inversamente proporcional a la EG ¹⁴⁸.

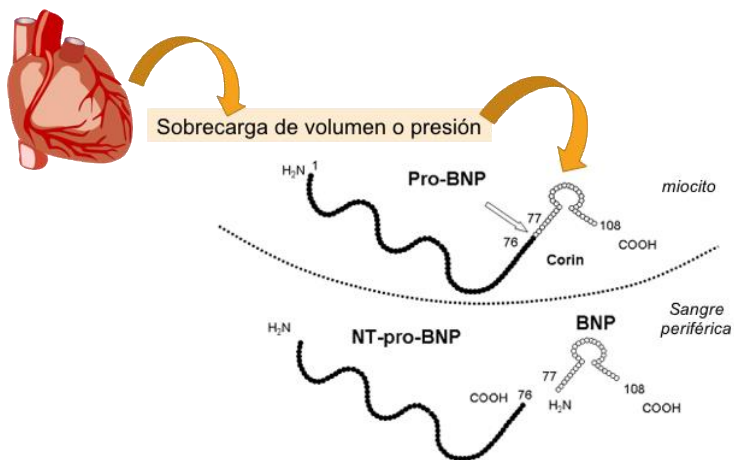


Figura 5. Péptido natriurético tipo B y sus metabolitos.

Las primeras publicaciones en las que se hace referencia al NTproBNP, observaron su incremento en adultos con insuficiencia cardiaca ¹⁴⁹ y actualmente su uso para su diagnóstico y seguimiento está recomendado en guías de práctica clínica internacionales ¹⁵⁰. En adultos también se ha publicado su utilidad en patología pulmonar como el tromboembolismo pulmonar ¹⁵¹, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica ¹⁵² o la HTP ¹⁵³. En pediatría, son numerosos los estudios que lo han valorado en cardiopatías congénitas ^{154,155}, cirugía de Fontan ¹⁵⁶ y trasplanta cardiaco ¹⁵⁷. En los últimos años, ha aumentado el interés de investigar la asociación del NTproBNP con patología neonatal como la hipertensión pulmonar persistente del recién nacido ^{158,159}, el síndrome de distres respiratorio ¹⁶⁰, la hernia diafragmática congénita ¹⁶¹ o, sobre todo, con el HsDAP ^{162,163}.

Extrapolando de estudio de adultos ¹⁵³, se ha comprobado la utilidad del NTproBNP en edad pediátrica como marcador diagnóstico¹⁶⁴ y de seguimiento de HTP¹⁴⁶. En neonatología se ha estudiado fundamentalmente como predictor de HTP en aquellos RNPT con DBP ¹⁶⁵, así como para su seguimiento ⁷⁶. El aumento de presiones pulmonares aumentaría la postcarga del ventrículo derecho y llevaría a un aumento en la liberación del NTproBNP, pudiéndose detectar incluso antes de que aparezcan signos ecocardiográficos de HTP ¹⁶⁶, lo que lo hace un prometedor biomarcador en DBP.

(2) Biomarcadores de imagen

Tomografía axial computarizada pulmonar

La tomografía axial computarizada (TAC) pulmonar se ha planteado como herramienta útil para valorar el grado de lesión pulmonar de los lactantes con DBP. Tiene muy buena resolución espacial, obteniéndose hallazgos patológicos (enfisema, consolidaciones, fibrosis, áreas de hiperinsuflación) hasta en el 85% de las DBP ¹⁶⁷. Se han descrito distintas escalas de gravedad basadas en TAC pulmonar ^{168,169}, todas ellas realizadas más allá de la 36 SEC. A día de hoy, ninguna de las escalas disponibles está adecuadamente validada ni es superior al resto ¹⁶⁷.

Existen pocos estudios que valoren el papel del TAC pulmonar precoz en RNPT. Li et al ¹⁷⁰ observaron de manera retrospectiva que el score de TAC pulmonar ¹⁶⁹ a los 10 días de vida de RNPT con DBP leve era menor que aquellos con formas moderadas-graves; sin embargo, el escaso tamaño muestral (45 pacientes) limita sus resultados. Las mejoras técnicas de la última década han aumentado el interés en su aplicación al RNPT con DBP, ya que se pueden realizar reconstrucciones tridimensional, con menos dosis de irradiación y tiempos más cortos que hacen incluso innecesaria la sedación en estos pacientes ¹⁷¹. Sin embargo, la exposición a radiaciones ionizantes hace que su uso este restringido ¹³⁷. Con el fin de minimizar dicha exposición, se están desarrollando estudios comparando programas de optimización de dosis con los que se han

conseguido una reducción significativa en la dosis manteniendo la calidad de la imagen obtenida ¹⁷². Además, se están desarrollando estudios de reproducibilidad con TAC con dosis ultra bajas ¹⁷³. El TAC podría ser de ayuda en la detección de complicaciones de lactantes con DBP, sobre todo en aquellos con formas graves o HTP sobreañadida, pudiendo identificar a nivel de la vía aérea malacias traqueales o bronquiales ¹⁷⁴ y a nivel vascular estenosis de venas pulmonares ¹⁷⁵. Hoy en día su uso en la práctica clínica estaría justificado en casos seleccionados.

Resonancia nuclear magnética pulmonar

La resonancia nuclear magnética (RNM) a priori es una técnica de imagen más adecuada, al no producir exposición a radiaciones ionizantes. Las cualidades del tejido pulmonar (baja densidad de hidrogeno del parénquima pulmonar, interfase aire-parénquima), así como los artefactos producidos por la respiración y el latido cardiaco, hacen que la RNM pulmonar convencional tenga mala resolución espacial. Esto, junto a la necesidad de contraste intravenoso para la valoración de la perfusión pulmonar ha hecho que apenas se haya utilizado en la práctica clínica. Las mejoras técnicas en la RNM están minimizando muchos de estos obstáculos, lo que permitiría una mayor aplicación en el futuro próximo ¹⁷⁶.

Es atractiva la idea del uso del RNM cuantitativa. En esa línea Walkup et al ¹⁷⁷ han demostrado su utilidad en lactantes nacidos prematuros y más aún en aquellos con DBP, al encontrar una señal

aumentada, debida probablemente a combinaciones de fibrosis, edema y atelectasia. El uso de RNM con gases hiperpolarizados como el Helio o el Xenón permite valorar la ventilación-perfusión y en el caso del xenón también la difusión, al usar éstos como contraste ¹⁷⁸. Es este campo aún poco explorado en RNPT con DBP, los estudios realizados en edad escolar, han observado un mapa ADC más heterogéneo comparado con controles de la misma edad ¹⁷². Entre los inconvenientes actuales del uso de la RNM pulmonar están los largos tiempos de adquisición y la necesidad de anestesia. Además, la dificultad en la generalización de las nuevas tecnologías, principalmente limitado por motivos económicos, y la necesidad del entrenamiento específico para el procesamiento hacen aún su aplicación en el RNPT muy limitada.

Ecografía pulmonar

La ecografía pulmonar es una técnica emergente en neonatología. Los primeros estudios que valoraron el pulmón del RNPT mediante ecografía datan de la década de los 90, y pretendían diagnosticar la EMH y la necesidad de surfactante ¹⁷⁹ evaluando las bases pulmonares desde un plano subcostal. Con esta misma técnica describieron cómo en aquellos que desarrollaban DBP se mantenía la hiperecogenicidad retrodiafragmática que observaban en la EMH ¹⁸⁰. Coincidiendo en el tiempo, se publican los primeros estudios sobre ecografía pulmonar basada en la evaluación de distintos patrones creados por los “artefactos” que se producen al insonar el haz de ultrasonidos sobre un pulmón con

distinta cantidad de aire y agua ¹⁸¹. Su accesibilidad en el punto de cuidado y su seguridad hicieron que a primeros del siglo XXI ya estuviera estandarizado su uso ¹⁸² y que se propusieran scores semicuantitativos para poder aplicarlos a las distintas patologías ¹⁸³. Los estudios en el RNPT se han centrado principalmente en el diagnóstico ¹⁸⁴, y tratamiento de la EMH ¹⁸⁵, siendo aún escasas las publicaciones que exploran la ecografía pulmonar como predictor del desarrollo de DBP. Abdelmawla et al ¹⁸⁶ ha observado un mayor score de ecografía pulmonar a partir de los 10 días de vida en aquellos RNPT que desarrollaban DBP. Alonso et al ¹⁸⁷, ha realizado un seguimiento ecográfico pulmonar a RNPTMBP desde el nacimiento hasta las 36 SEC y ha observado que en aquellos RNPT que desarrollan DBP moderada o grave, no mejora el score pulmonar a la semana de vida, manteniéndose alterado hasta las 36SEC.

Ecocardiografía

Dentro de las pruebas de imagen, la ecocardiografía o ecografía cardiaca parece poder aportar nuevos datos que ayuden al diagnóstico y seguimiento de la DBP.

La ecocardiografía es una técnica no invasiva y de fácil acceso que da información tanto anatómica como funcional del corazón, esto la hace muy buena herramienta para el uso en la práctica clínica ordinaria. Hoy día se ha incorporado en las unidades de neonatología como una herramienta más en la valoración hemodinámica del RN y en especial del RNPT ⁵⁴.

Principios físicos

La ecocardiografía se basa en el uso de ultrasonidos que, emitidos por una sonda dotada de cristales piezoeléctricos, interacciona con distintas estructuras cardiacas que dan lugar a un eco acústico. Los diferentes ecos son captados nuevamente por la sonda que lo transforma en imagen. Las formas básicas de ultrasonidos son: modo M, bidimensional (2D) y doppler (color, continuo y pulsado o PW). El modo M consiste en la emisión de ultrasonidos en una sola línea, dando lugar a una imagen de esa línea en el tiempo. Tiene muy buena precisión y es utilizada principalmente para la medición de diámetros y distancias. El 2D permite estudiar superficies y genera imágenes anatómicas en movimiento. El doppler, mediante la detección de las diferencias de ecos emitidos y recibidos, es capaz de detectar velocidades y la dirección del flujo sanguíneo, esto se representa en una imagen de velocidad-tiempo o, en el caso del doppler color, en un mapa de colores (de rojo a azul) superpuesto al 2D o al modo M. Su principal utilidad es el cálculo de gradientes y presiones.

Desde que en 1960 se iniciaran los primeros pasos de la ecografía con la utilización clínica del modo M, han sido muchos los avances en esta técnica. Uno de ellos ha sido el desarrollo de nuevas modalidades ecocardiográficas : doppler tisular (TDI), strain, strain rate, speckle tracking o STE, tridimensional. Los parámetros adquiridos con el uso de estas nuevas modalidades tienen ya sus valores de normalidad y aplicaciones clínicas en el adulto ^{188,189} y el niño ^{190,191}.

Doppler tisular

El TDI es un doppler utilizado para evaluar el movimiento miocárdico en las distintas fases del ciclo cardiaco. Este puede ser color o pulsado, este último es al que nos referiremos en adelante. Mediante el TDI se adquiere una imagen de velocidad-tiempo a nivel del miocardio (anillo lateral mitral, tricúspide o septo interventricular). Esta compuesta por tres ondas: dos ondas negativas, una diastólica precoz (E') de llenado pasivo auricular y una diastólica tardía (A') de contracción auricular; y una onda positiva S' de eyección ventricular (Figura 6). Con el TDI se detecta, de forma más precoz que con la ecocardiografía convencional, la posible existencia de disfunción miocárdica en el adulto y el niño ^{192,193}.

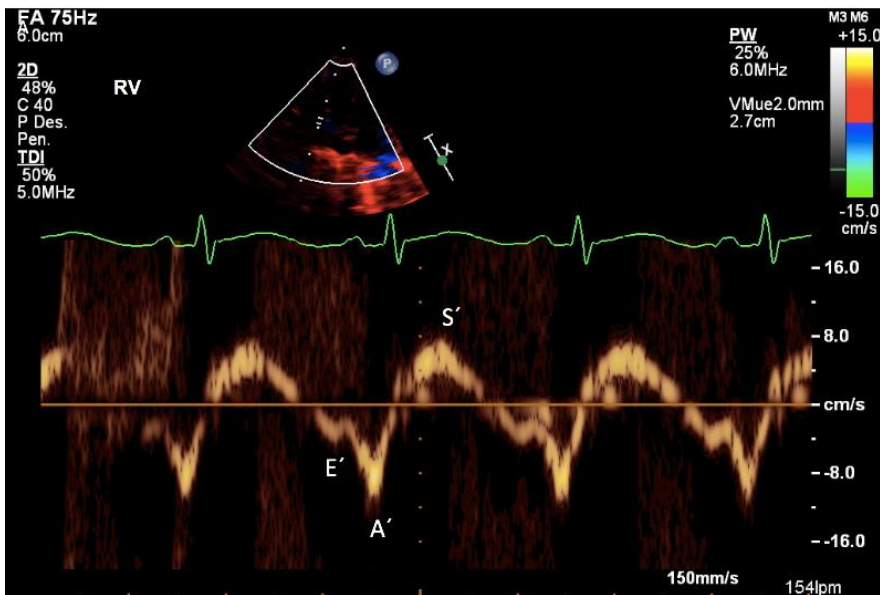


Figura 6. Doppler tisular lateral de la tricúspide.

Se pueden observar la onda diastólica precoz (E'), diastólica tardía (A') y sistólica (S').

El Tei índice o índice de rendimiento miocárdico (MPI) es considerado un buen marcador de función ventricular global y puede ser medido tanto con PW como con TDI. Calcular el MPI mediante PW tiene mayores problemas metodológicos ya que hay que medir en dos proyecciones ecográficas distintas sístole y diástole, en cambio con TDI se extrae toda la información de un mismo latido (Figura 7). Recientemente se está estableciendo el MPI-TDI como superior al medido por PW y se está extendiendo su uso en la práctica clínica ¹⁹⁴.

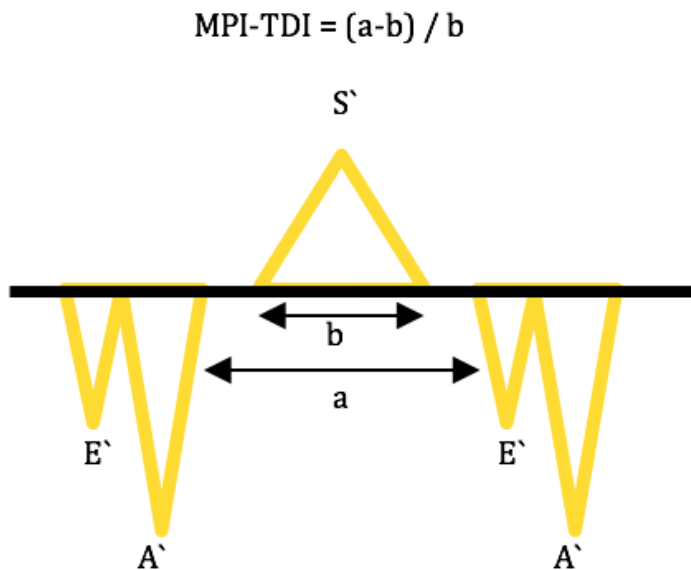


Figura 7. Cálculo del índice de rendimiento miocárdico mediante doppler tisular (MPI-TDI).

El intervalo a incluyen los tiempos de contracción y relajación isovolumétrica y el tiempo de eyección. El intervalo b corresponde al tiempo de eyección.

TAPSE

El desplazamiento sistólico del anillo tricuspídeo (TAPSE) es una medida de función sistólica del ventrículo derecho (VD), adquirido en un eje cuatro cámaras mediante modo M, que cuantifica la distancia a la que se desplaza el anillo lateral tricúspide en sístole ¹⁹⁵ (Figura 8). Medir la fracción de acortamiento del VD mediante ecocardiografía esta limitada por la geometría piramidal del VD y su endocardio trabeculado. Sus fibras contráctiles están dispuestas principalmente de manera longitudinal, contribuyendo estas al 80% de la contracción ventricular ¹⁹⁶. Esto hace de TAPSE un buen parámetro de medida de función sistólica de VD, ya que estima la contracción del VD en el eje longitudinal ¹⁹⁶. Se ha comprobado su buena correlación con otras medidas de fracción de acortamiento de VD ¹⁹⁷ y disponemos de valores de normalidad tanto en adultos ¹⁹⁵ como en niños ¹⁹⁸.

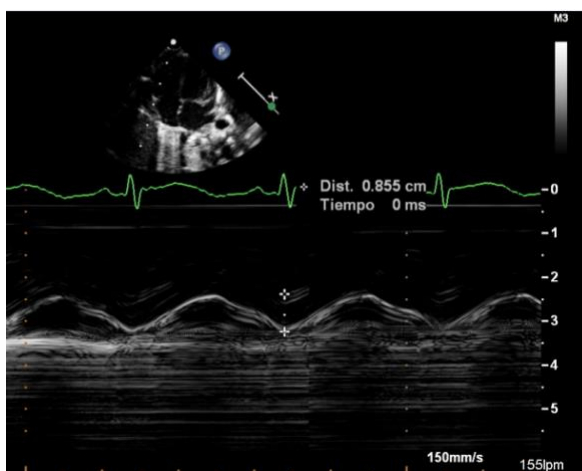


Figura 8. Medida de TAPSE en un corte cuatro cámaras mediante modo M.

El TAPSE permite estimar función de VD de una manera fácil y fiable ¹⁹⁵, lo que hace atractiva su aplicación al RNPT.

Ecocardiografía en el RNPT con DBP

La ecocardiografía ha sido estudiada desde finales de siglo XX en DBP, centrada principalmente en la detección de HTP. Para ello se aplicaron, de igual manera que se utiliza en adultos y niños, parámetros ecocardiográficos para estimar presiones de VD como la insuficiencia tricuspídea (IT) ¹⁹⁹, la dilatación de cavidades derechas o el cociente del tiempo de aceleración y tiempo de eyección pulmonares ²⁰⁰. El índice de excentricidad también parece un parámetro útil en la valoración de HTP y DBP, sin embargo, este no es distinto entre los RNPT con DBP sin HTP y los controles ²⁰¹. Aún con sus limitaciones, la ecocardiografía es, hoy en día, la herramienta de screening de HTP en DBP ²⁰² recomendada por las guías de práctica clínica internacionales ⁷⁷. Entre sus limitaciones se encuentra que en un alto porcentaje de RNPT con DBP no existe IT o ésta no es medible ²⁰³. Además, aún siendo muy sensible para el diagnóstico de HTP, tiene mala correlación con el cateterismo a la hora de estimar su gravedad ²⁰⁴.

Explorando a los RNPT de manera precoz, Mourani et al ⁷⁴ concluyen que los RNPT con signos de HTP detectados a los 7 días de vida tenían más riesgo de desarrollar DBP e HTP asociada.

Pero incluso en los RNPT con DBP que no desarrollan HTP, el VD estaría sometido a un aumento de postcarga mantenido secundaria al aumento de resistencias vasculares pulmonares que teóricamente podría detectarse de forma precoz por ecografía.

En los últimos años está creciendo el interés de aplicar las nuevas técnicas ecocardiográficas al estudio del corazón del RNPT. En el RNPT el TDI podría proporcionar información más precoz y precisa que las modalidades convencionales sobre la función miocárdica ²⁰⁵.

II. JUSTIFICACIÓN

La DBP es la complicación más frecuente del RNPTMBP y su incidencia se mantiene constante a pesar de las mejoras en los cuidados perinatales. Los esfuerzos realizados para su mejor conocimiento no han dado el fruto esperado, no existiendo, a día de hoy, ningún tratamiento o estrategia postnatal que haya demostrado ser efectiva en su prevención.

Una de las limitaciones que tiene la definición de DBP en nuestros días es que su diagnóstico es tardío, una vez la enfermedad está instaurada de manera florida. Este retraso en la posibilidad de diagnosticar de manera eficaz aquellos RNPT que van a presentar DBP imposibilita que podamos estudiar de manera eficiente medidas preventivas eficaces, ya que, al desconocer qué RNPT concreto va a desarrollar DBP, tenemos que llevar a cabo esas medidas preventivas a un gran número de pacientes, la mayoría de los cuales no presentarán DBP.

Basado en que en el desarrollo de la DBP existe una enfermedad vascular pulmonar concomitante, aunque en ocasiones subclínica, y que esto influiría a su vez en la maduración de la función miocárdica del RNPT, proponemos explorar biomarcadores cardiovasculares, tanto bioquímicos como de imagen, con el fin de identificar a aquellos RNPT con más riesgo de desarrollar DBP y candidatos, por tanto, a medidas preventivas precoces.

III. HIPOTESIS Y OBJETIVO

A. HIPOTESIS

La evolución en la función ventricular derecha de los recién nacidos prematuros de muy bajo peso al nacer es diferente en aquellos que desarrollarán DBP frente a aquellos que no la desarrollarán.

B. OBJETIVOS

1. Objetivo general

Identificar marcadores de función del ventrículo derecho que se modifiquen de manera precoz en aquellos recién nacidos prematuros menores de 32 SG y 1500g que desarrollaran DBP.

2. Objetivos específicos

- Explorar la reproducibilidad del doppler tisular derecho y TAPSE en prematuros de muy bajo peso
- Describir curvas de normalidad de doppler tisular derecho y TAPSE según edad gestacional y semanas de edad corregida en una población de recién nacidos prematuros considerados sanos.
- Describir distintas características perinatales y comorbilidades en una población de recién nacidos prematuros menores de 32 SG y 1500g en relación al posterior desarrollo de displasia broncopulmonar

- Definir el momento más óptimo en el que determinar biomarcadores de función ventricular que ayuden a identificar a los recién nacidos prematuros con mayor riesgo de displasia broncopulmonar.

- Estudiar de manera combinada los parámetros ecocardiográficos de función de ventrículo derecho (mediante TAPSE y TDI) con marcadores bioquímicos de función miocárdica (NTproBNP) para el estudio de recién nacidos prematuros de muy bajo peso y la relación con el riesgo de desarrollar DBP.

IV. ANALISIS CRÍTICO DE LOS ANTECEDENTES.

A. INTERACCIÓN PULMÓN-CORAZÓN

La disrupción en la normal formación de la microvasculatura pulmonar es una importante pieza en el desarrollo de DBP. Como hemos comentado previamente, el desarrollo parenquimatoso y vascular del pulmón van en paralelo, por tanto la enfermedad vascular pulmonar estaría presente desde etapas iniciales, incluso antes del diagnóstico clínico de DBP.

El sistema cardiorrespiratorio consta de un componente cardiovascular (corazón y sistema vascular periférico) y pulmonar (pulmón y sistemas vascular pulmonar) interrelacionados anatómicamente y funcionalmente. De ello podemos deducir que un desarrollo vascular pulmonar anómalo influiría en un miocardio igualmente en desarrollo. En lactantes con DBP e HTP se ha observado una disfunción ventricular derecha ²⁰⁶. Cabría esperar que la enfermedad vascular pulmonar incipiente de estos RNPT produciría un aumento de postcarga del ventrículo derecho que podría detectarse ya sea por métodos bioquímicos o de imagen. Aún son escasos los estudios que evalúan esta interacción en etapas precoces de la vida del RNPT, sirviendo éstos como punto de partida a la presente tesis doctoral.

B. NT PROBNP COMO MARCADOR DE ENFERMEDAD VASCULAR PULMONAR

Los niveles de NTproBNP aumentan a los 28 días de vida y a las 36 SEC en RNPT con DBP, y de manera proporcional al grado de DBP ^{166,207}, y, además, se ha sugerido como un marcador de HTP asociada con la DBP ^{165,208}.

Siendo interesante saber que el NTproBNP está elevado en los RNPT en el momento del diagnóstico de DBP, es aún más atractivo investigar si puede ser un buen marcador precoz de DBP que ayude a detectar aquellos RNPT con más riesgo de desarrollarla y sean posibles candidatos a estrategias preventivas específicas.

Si bien algunos estudios han vinculado los niveles de NTproBNP en las primeras 72 horas de vida con el desarrollo de DBP ^{209,210}, el papel que desempeñan los niveles de NTproBNP en los primeros días de vida como factor predictivo no está claro, dados los cambios fisiológicos en la transición de la circulación fetal a neonatal ^{147,148}. En las primeras 72 horas de vida se produce el periodo de transición de la circulación fetal a la adulta, en el cual hay muchos cambios hemodinámicos que hacen que las cifras de NTproBNP sean rápidamente cambiantes. Se ha descrito un aumento en las primeras 24 horas de vida con un descenso progresivo posterior, a partir de las 48 horas de vida, estabilizándose alrededor de las 72 horas. En RNPT los resultados son discordantes, unos concluyen que los niveles de NTproBNP en las primeras 72 horas de vida en RNPT de menos de 32 SG no se correlacionan con el gasto cardiaco derecho e izquierdo o la

fracción de acortamiento ²¹¹, sin embargo, otros estudio concluyen que el NTproBNP determinado a las 12 horas de vida es un buen marcador de función miocárdica en RNPTMPB, no viéndose influido por la EG, el peso al nacer o el sexo ²¹².

Nuestro estudio se suma a los primeros trabajos científicos que exploran el NTproBNP en RNPT más allá del periodo de transición y pretende conocer cómo éste se va a modificando en las primeras semanas de vida en relación al desarrollo posterior de DBP ²¹³ .

C. PAPEL DE LAS NUEVAS MODALIDADES DE ECOCARDIOGRAFÍA EN LA DBP

Los estudios que han demostrado que la disrupción en la angiogénesis influye negativamente en el proceso de alveolización ²¹, han puesto al componente vascular en el punto de mira para nuevas investigaciones. Así, Mourani et al ⁷⁴ observaron cómo la detección mediante ecografía de signos de HTP precoz en RNPT se relacionaban con mayor riesgo de DBP o HTP posteriores. Como limitación de este estudio destaca el bajo porcentaje de IT medible en su población (8,7%) diagnosticando en el resto de los casos la HTP por parámetros sugestivos poco reproducibles como son el aplanamiento del septo interventricular o la dilatación de cavidades derechas. Murase et al ²¹⁴ quisieron estudiar si estos signos de HTP en la ecografía precoz eran capaces de identificar a

aquellos RNPT que tendrían DBP sin HTP, no encontrando diferencias significativas.

Por otra parte, la maduración miocárdica del RNPT difiere de la del RN a término ^{215,216}. Teniendo como base la hipótesis de que esta maduración sería diferente entre los RNPT que tendrán DBP y los que no, Czernik et al ²¹⁷ publicaron cómo el MPI adquirido por PW en RNPT disminuía con la edad salvo en aquellos con DBP en los que no se observaba esta caída en los primeros 14 días de vida. Estos resultados nos hacen pensar que la valoración precoz de la función del VD podría ayudar a detectar a los RNPT con más riesgo de DBP, pero teniendo en cuenta que los parámetros ecocardiográfico clásicos tienen sus limitaciones.

Se ha planteado que el uso de las nuevas modalidades ecocardiográficas podrían ser más sensibles a la hora de identificar cambios miocárdicos secundarios al desarrollo de DBP. Yates et al ²¹⁸ encontraron una mayor relación E/E' de VD y MPI-TDI izquierdo en lactantes con DBP graves que en controles sanos. Kazancı et al ²¹⁹ publicaron resultados similares al comparar niños mayores de un año sanos y con DBP asintomáticos, estos últimos tenían un MPI-TDI de ambos ventrículos mayor que los que no la padecían. Helfer et al ²²⁰ han estudiado la evolución temporal del Strain y strain rate en RNPT y observaron que el pico sistólico de VD aumentaba a los 14 días salvo en aquellos que desarrollaban DBP. El STE ha sido estudiado en una

población similar de RNPT por Czernik et al ²²¹, concluyendo que los lactantes con y sin DBP habían tenido diferencias significativas en el desarrollo de parámetros antropométricos, medidas clásica y parámetros de STE y strain. Di María et al ²²² observaron cómo en RNPT el MPI-TDI lateral mitral disminuía y la relación E'/A' aumentaba desde los 7 días de vida a las 36 SEC, sin encontrar diferencias significativas entre los que tenían DBP y los que no.

Estos estudios abren una puerta al mejor conocimiento de la función del VD en el RNPT y su modificación o no en aquellos que desarrollarán DBP; sin embargo, tienen limitaciones técnicas y metodológicas que hacen necesarios más estudios que mejoren la evidencia disponible.

VI. ARTÍCULOS

A. Reproducibility of the assessment of myocardial function through tissue doppler imaging in very low birth weight infants

Autores

Paula Méndez-Abad

Pamela Zafra-Rodríguez

Simón Lubián-López

Isabel Benavente-Fernández

Servicio de Pediatría. Hospital Universitario Puerta del Mar, Cádiz

Revista

Echocardiography (ISSN 07422822)

Año de publicación: 2019

Factor de impacto

JCR 1,287

SJR 0,46

H index 57

Resumen

Objetivos: Este estudio trata de analizar la variabilidad entre dos neonatólogos entrenados al realizar ecocardiografías consecutivas a RNPTMBP utilizando el doppler tisular y métodos convencionales.

Metodología: Se realizaron dos ecocardiografías consecutivas a 30 RNPTMBP. Se analizaron TAPSE, la fracción de acortamiento y A', E', S' y MPI-TID de ambos ventrículos. Se analizó la variabilidad intraobservador

e interobservador así como la variabilidad intraoperador usando métodos estadísticos cuantitativos y cualitativos.

Resultados: La reproducibilidad intraobservador fue muy buena, TAPSE y los parámetros derivados de TDI tuvieron un ICC $>0,8$. Las velocidades derivadas de TDI tuvieron una COV menor del 11%, mientras que el MPI-TDI tuvo una COV entre el 20 y el 28%. La reproducibilidad interobservador fue excelente. Hubo mayor variabilidad al analizar la concordancia intraoperador, la variable con menor variabilidad fue TAPSE. Respecto a PABAK, se obtuvo una concordancia moderada.

Conclusiones: TAPSE fue muy reproducible entre observadores y operadores. Las velocidades derivadas de TDI fueron más reproducibles que el MPI-TDI. El doppler tisular es suficientemente reproducible en RNPTMBP si se realiza el entrenamiento adecuado y se siguen las guías de práctica clínica para la adquisición de las imágenes ecocardiográficas.

Reproducibility of the assessment of myocardial function through tissue doppler imaging in very low birth weight infants

PRETERM'S TISSUE DOPPLER RELIABILITY

*Paula Méndez-Abad 1 MD

Pamela Zafra-Rodríguez1 MD

Simón Lubián-López1 MD Ph.D

Isabel Benavente-Fernández1 MD Ph.D

Author's institutional affiliations:

1Department of Neonatology, Puerta del Mar University Hospital, Avenida Ana de Viya 21, 11009 Cádiz, Spain.

1. Abstract

Objectives: This study aims to analyze the variability between two trained neonatologists when performing consecutive echocardiograms using tissue Doppler imaging (TDI) and conventional methods in very low birth weight infant (VLBWI).

Methods: Two serial echocardiograms were performed in 30 VLBWI infants. The echocardiographic parameters analysed were tricuspid annular plane systolic excursion (TAPSE), A', E' and S' waves and myocardial performance index acquired by TDI (MPI-TDI) of both ventricles and shortening fraction (SF). The intraobserver and interobserver agreements and the intraoperator agreement were analysed using quantitative and qualitative statistical methods.

Results: The intraobserver agreement was very good, TAPSE and TDI-derived parameters had an intra-class correlation (ICC) > 0.8. TDI-derived velocities had a coefficient of variation (COV) < 11%, while MPI-TDI had a COV between 20-28%. The interobserver agreement was excellent. There was greater variability when analysing intraoperator agreement, with the least variable parameter being TAPSE. According to PABAK, the variability presented moderately substantial agreement.

Conclusions: TAPSE is very reproducible between observers and operators. Measurements of TDI wave velocities are more reproducible than MPI-TDI. TDI is sufficiently reproducible in the VLBWI if adequate training is performed and guidelines are followed to obtain standardized echocardiographic images.

Keywords: observer variation, reproducibility of results, Doppler tissue imaging, very low birth weight infants.

2. Introduction

Echocardiography has been incorporated in neonatology units as an additional tool in the haemodynamic assessment of newborns. In recent years, the interest in applying new echocardiographic techniques, such as tissue Doppler imaging (TDI), to the study of the heart of the very low birth weight infant (VLBWI) has grown (1).

TDI uses Doppler to study myocardial movement and can detect myocardial dysfunction in adults and children earlier than conventional

echocardiography (2–4). TDI might be able to provide more precise information on the myocardial function of the VLBWI (2,3). Values of normality have been described for children and healthy newborns (5), and studies in VLBWI have defined normal values according to gestational age (GA) and post-menstrual age (PMA) (6,7), along with their modification in relation to the coexistence of patent ductus arteriosus (PDA) (8) or bronchopulmonary dysplasia (BPD) (9).

Despite TDI's increasing use, there are few studies on its reproducibility among newborns, especially in VLBWI. In fact, to our knowledge, no published study addresses the intra- and inter-observer agreement for the same echocardiogram as well as the reproducibility in the acquisition of the images between different operators. Understanding intra- and inter-observer variability should be a prerequisite for the validity of a test, particularly when the measure is used for serial evaluation or clinical decision-making (10).

This study aims to analyse the variability between two trained neonatologists when performing consecutive echocardiograms using TDI and conventional methods in VLBWI.

3. Methods

This prospective observational study was conducted in VLBWI admitted between June and December 2016 in the Neonatal Intensive Care Unit of the University Hospital Puerta del Mar (Cadiz, Spain).

The institutional research ethics committee approved the study, and written informed consent was obtained from the parents.

Thirty patients with birth weights less than or equal to 1500 grams (g) and less than 32 weeks of gestation (WG) were randomly selected. Exclusion criteria were major congenital malformations, congenital heart disease (except patent foramen ovale or patent ductus arteriosus), cardiac situs anomalies and lack of informed consent of parents/guardians.

Echocardiogram was performed when the VLBWI was stable, preferably coinciding with of the schedule of nursing care. The probe was protected with a transparent sterile sleeve and the ultrasound gel was warmed-up as a comfort measure. The incubator was accessed minimizing the loss of heat as much as possible. The patient was always monitored with electrocardiogram and pulse oximetry. When necessary, contention of the VLBWI was done by an assistant or non-nutritive suction was offered with a pacifier for better tolerance. The procedure was done with extreme care and minimizing study time. The echocardiographic evaluation was not performed if the VLBWI was unstable hemodynamically and the procedure would stop if the patient would deteriorate.

Imaging and determination of measurements, including multi-view measurements using 2D echocardiography, M-mode and pulsed TDI, were performed by two neonatologists trained in performing echocardiography using a Philips iE33, with a 8-3Hz transducer and following the recommendations of the American Society of Echocardiography (11). Each

researcher performed the measurements independently without knowing the results obtained by the other. Each patient underwent two serial evaluations separated by approximately 30 minutes to reduce the impact of the physiological variation caused by the technique. Electrocardiographic records were taken simultaneously. The studies were digitally stored and analysed offline. At least three consecutive beats were recorded in sinus rhythm, and the mean values were recorded.

a) *Myocardial function measures*

The assessment of overall myocardial function of the right ventricle (RV) was performed by means of the myocardial performance index by tissue Doppler imaging (MPI-TDI), diastolic function by early (E') and late (A') tricuspid waves and systolic function by means of systolic velocities (S') and tricuspid annular plane systolic excursion (TAPSE). The overall myocardial function of the left ventricle (LV) was determined by MPI-TDI LV, diastolic function by mitral E' and A' waves and systolic function by S' and the shortening fraction (SF)

measured in mode M.

TDI was obtained at the lateral ring of the corresponding atrioventricular valve, from an apical four chamber view, using a

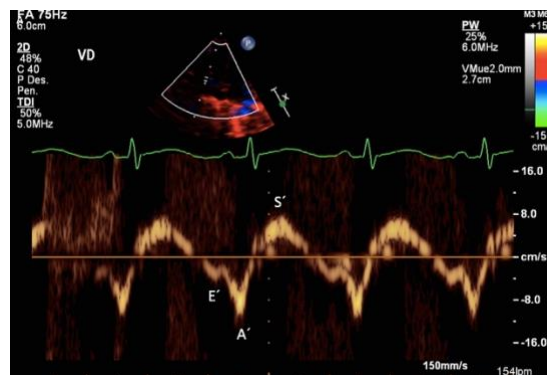


Figure 1. Tissue Doppler imaging (TDI) in the right ventricle. A': late diastolic velocity, E': early diastolic velocity, S': systolic velocities.

sample volume size of 1.5 mm. The angle of insonation of the ultrasound beam was kept below 20° with respect to the orientation of the ventricular wall, without correction of the angle. The gains were minimized to allow a clear signal from the tissue with minimal background noise. Systolic (S'), early diastolic (E') and late diastolic (A') velocities were measured (Fig. 1). The MPI-TDI was calculated as $(a-b)/b$, where "a" is the time interval from the end of wave A' to the beginning of wave E' and "b" is the interval between the beginning and end of the S' wave (4) (Fig. 2).

TAPSE was measured by M-mode echocardiography with the scan line passing through the lateral face of the tricuspid ring, maintaining vertical alignment with the apex (12) (Fig. 3).

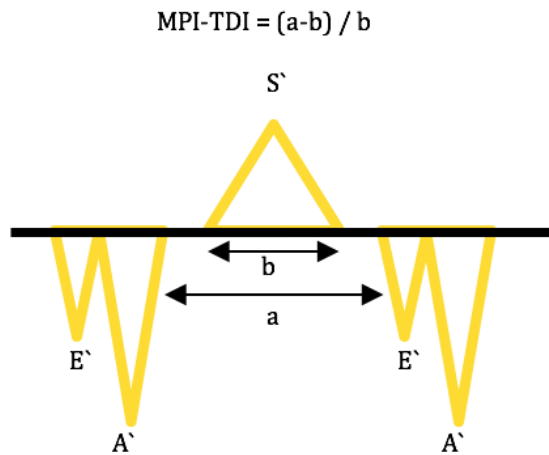


Figure 2. Schematic of myocardial performance index tissue Doppler imaging velocities (MPI-TDI), representing the time intervals used for their calculation. The interval 'a' extends from the end of the wave A' to the beginning of the wave E', and the interval 'b' extends from the beginning to the end of the wave S'.

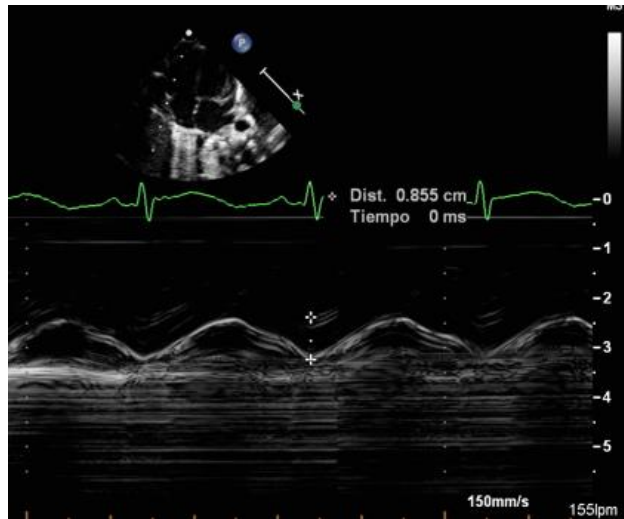


Figure 3. Measurement of the tricuspid annular plane systolic excursion (TAPSE).

The left ventricular tele-diastolic (LVEDD) and tele-systolic (LVESD) dimensions were measured using M-mode measurements from a long parasternal plane at the distal border of the mitral valve flaps. The SF was calculated from these measurements using the following formula: $(LVEDD - LVESD) / LVEDD \times 100$.

b) Statistical analysis

Reproducibility was analysed in both the acquisition of the images (intraoperator) and the measurement of the echocardiographic variables (intraobserver and interobserver) (Fig. 4). The echocardiographic parameters were analysed by both researchers independently and blindly.

To analyse intraobserver and interobserver agreement, 15 echographic studies were randomly selected and analysed offline. To estimate the intraobserver agreement, each observer performed 3 non-consecutive

measurements of the same echocardiographic study. To assess the inter-observer agreement, the means of both observers for each measurement was compared.

Intraoperator agreement was analysed comparing two echocardiographic studies performed by the same operator, consecutively in the same patient and measured off-line by the same operator.

The agreement was evaluated quantitatively by intra-class correlation, expressed as intra-class correlation (ICC) agreement coefficients with 95% confidence intervals, Bland-Altman (BA) analysis, expressed as means and limits of agreement (13), and the coefficient of variation (COV). Please see supplementary material for detailed explanation of these tests.

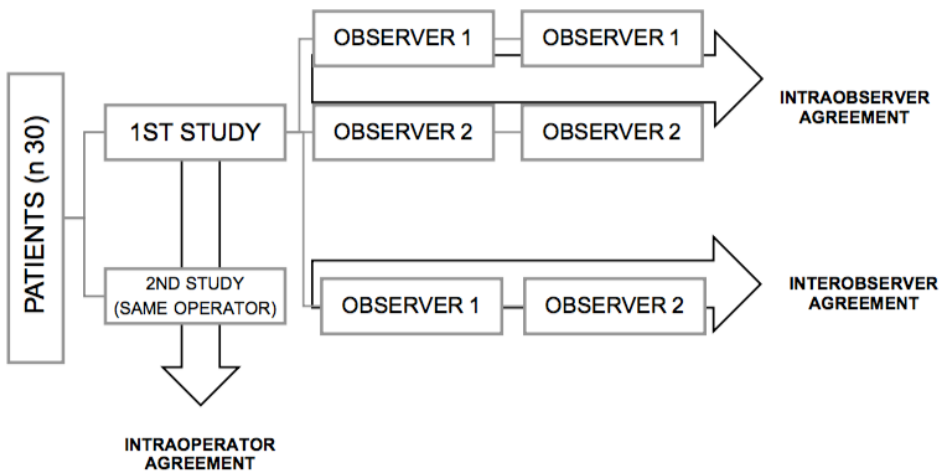


Figure 4. Diagram that explains how intraoperator and intra-interobserver agreement were obtained.

The agreement was also evaluated qualitatively by classifying the results for each researcher as negative or "normal" and positive or "pathological" according to whether they were within the ranges of normality published in the literature (7,14–16). These results were evaluated using the prevalence-adjusted and bias-adjusted kappa (PABAK)(17). This index explains the bias that occurs with the high or low prevalence of a given response and was calculated for each measure. PABAK scores were interpreted using established methods (18) as follows: < 0, less than the probability agreement; 0.01-0.20, slight agreement; 0.21-0.40, fair agreement; 0.41-0.60, moderate agreement; 0.61-0.80, substantial agreement; and 0.81-0.99, almost perfect agreement (19).

STATA 13.0 was used to perform the analysis. P values < 0.05 were accepted as significant..

4. Results

We included 30 VLBWI with GA lower than 32 WG. The mean GA at birth was 29.1 WG, the mean birth weight was 1189 g, and echographic assessment was performed at 31.7 ± 2.22 weeks of PMA (Table I). Half of the patients underwent ultrasound during the first week of life. The respiratory support in the 30 patients was heterogeneous: 10 VLBWI were not receiving any support, 5 were receiving oxygen, 3 were on nasal CPAP, 5 were on nasal IPPV and 10 were receiving mechanical ventilation. We were able to obtain all the echocardiographic parameters in the sixty studies performed. The medium time spent in image acquisition was 12 minutes.

Only one patient suffered a minor adverse effect during the evaluation, he had a brief apnea with spontaneous recovery, we were able to finish the echocardiogram.

Intraobserver and interobserver agreements were evaluated in 15 randomized studies. Table II shows the mean and standard deviation of each of the echocardiographic parameters under study, and Table III summarizes the results of the intraobserver agreement for both researchers. The mean TAPSEs were 0.74 (PMA) and 0.76 (PZR), with ICCs of 0.82 and 0.89, respectively. Both right and left TDI had ICCs greater than 0.9, and all waves had very good reproducibility, with a COV < 11%; the mean SFs were 37.4% and 35.68%, respectively, and the COVs were 15.54 and 18.18, respectively.

Concerning interobserver agreement, the ICCs were all excellent (> 0.75). The BA agreement levels of MPI-TDI RV and LV were -0.06 (-0.2 to 0.1)

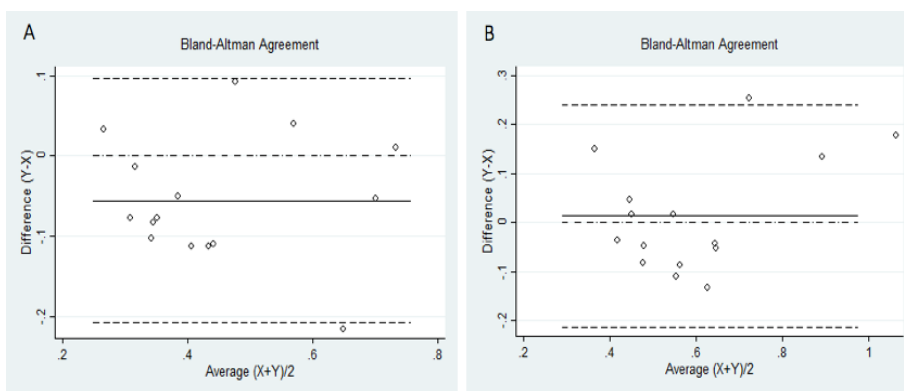


Figure 5. Bland-Altman graphs of interobserver agreement of myocardial performance index tissue Doppler imaging (MPI-TDI) in right ventricle (A) and MPI-TDI in left ventricle (B).

and 0.01 (-0.21 to 0.24), respectively (Fig. 5). The approach from a categorical point of view through the PABAK resulted in almost perfect agreement in all of the measures of right TDI except MPI-TDI and S' of RV, in which a substantial agreement was found. TAPSE obtained a PAKAB score of 0.85, which translates into almost perfect agreement. Regarding the left TDI, the PABAK resulted in substantial agreement in all its measurements. The SF obtained a PABAK of 0.87 (Table IV).

To analyse operator agreement, an intraoperator analysis of the 30 VLBWI included was performed (Table V). The TAPSE showed ICCs of 0.93 for both operators, with COVs of 11.5% (PMA) and 8.3% (PZR). Both right and left MPI-TDI had good-normal agreement, with ICCs of 0.6 in the RV and approximately 0.5 in the LV and COVs > 25% for both operators. PABAK resulted in substantial agreement in TAPSE (0.71 and 0.57). The agreement was moderate in S', A' tricuspid, E' mitral and both MPI-TDIs. S' and A' mitral resulted in fair agreement.

5. Discussion

We found very good intraobserver and interobserver agreements in both TDI and conventional parameters (TAPSE and SF), with ICCs greater than 0.6. Peak velocities measured by TDI were highly reproducible. However, the MPI-TDI were more variable, with normal to good levels of intraoperator agreement.

Jain et al. (5) defined normal values in newborns at term by parameters obtained by both conventional methods and TDI and evaluated their

reproducibility. El-Khuffash et al. analysed the reproducibility of TDI in VLBWI (20). Both authors found an excellent intraobserver agreement, with results similar to those of our study. Like them, we found a good level of agreement among observers for E' tricuspid. Coinciding with other authors (21), in our study, excellent intraobserver and interobserver agreements were verified in the evaluation of mitral S'.

Among the parameters of right myocardial function, TAPSE had the best agreement, with an almost perfect ICC in the measurements performed by both researchers, and this agreement is maintained in different echocardiographic studies. This reproducibility has been previously studied in term newborns (5) and resulted in similar ICC values but better COV values (3.4% vs 18.7-16.3% in our series), which could be explained by the fact that our population was composed exclusively of VLBWI. If we compare our findings with studies performed in populations composed entirely of VLBWI (22), we find similar ICC values for both intra- and inter-observer variability.

The MPI-TDI results are more variable than the TDI velocities on their own, which has already been described by other authors in term newborns (7) and could be a consequence of the greater subjectivity in defining the beginning and end of each wave by TDI, thus changing times "a" and "b" and the final result of the equation $((a-b)/b)$ according to the observers.

In addition to analysing the agreement between the observers, we also analysed the agreement in the acquisition of the images, or the

intraoperator agreement. To our knowledge, this study is the first to evaluate intraoperator reproducibility in the performance of echocardiograms in VLBWI. For clinical practice, this reproducibility is essential because it would allow trained operators to obtain comparable images that allow reliable estimates for their application in clinical decision making. Intraoperator agreement has been studied in experimentation (10) and in adults (23,24), obtaining good reproducibility of the TDI measurements between operators, better than those of our study, likely due to the greater difficulty of acquiring images in the VLBWI, who have smaller structures and higher heart rates. In general, there is greater variability when analysing intraoperator agreement with respect to intraobserver agreement, which can be explained, in addition to the variability in image acquisition, by the biological variability between two echographs and the variability in measurements. Finding poor intraoperator agreement in those parameters with poor intraobserver and interobserver agreement emphasizes the need to follow the recommendations of the echocardiography protocols and the importance of adequate operator training.

To determine the clinical relevance of the interobserver and intraoperator differences, we considered the normality data in the literature to classify patients as normal or pathological and calculated the PABAK index. We have not found other studies that analyse these differences for TDI in this type of population. We noted a substantial agreement for all measures in relation to interobserver variability, while in terms of intraoperator variability,

the agreement was moderate in most measures for both observers, again highlighting the lower agreement in the measure of E' tricuspid.

We used four different methods to investigate reproducibility (ICC, BA analysis, COV and PABAK), which allowed us to perform a complete analysis because each method has its strengths and weaknesses. While the ICC is easier to interpret, it can occasionally be misleading, as it is influenced by the variance of the variable. Thus, the ICC is higher when the variance between subjects of the population is greater and vice versa, resulting in an ICC with false 'poor' reproducibility in variables whose variance between the subjects under study is small. The calculation of the limits of the agreement through BA analysis is not influenced by the variance and provides very complete information; however, its interpretation may be more complex, as the results are usually expressed graphically and in the specific units of the measurements being evaluated, making it difficult to compare different variables. In contrast, the COV allows easy comparisons between different parameters because the results are expressed as percentages and are independent of the units. The PABAK allowed us to assess not only the concordance of agreement but also the reproducibility when categorizing each of the values as normal or pathological.

Among the limitations of the present study are the inclusion of patients of different GA and different ages in days, all of which may affect the results obtained by COV. The categorization of continuous variables for the

calculation of the PABAK index depends on the values of normality selected in the literature, which may not coincide with values of normality in our population; thus, the results should be interpreted with caution. In our study, we did not evaluate the reproducibility of echocardiogram in unstable VLBWIs, thus our results cannot be generalized to this population group, where the technical difficulties due to respiratory comorbidity and the patient's worse tolerance to the evaluation could impact the results.

In this study, we have selected echocardiographic parameters of myocardial function, such as TAPSE and SF in M mode, but have not included other echocardiographic variables, such as fractional shortening, ejection fraction, Simpson or acceleration time.

In our study, we found that new markers of myocardial function derived from TDI are applicable among VLBWI. The TDI wave velocity measurements are more reproducible than the values obtained by the MPI-TDI calculation.

These new techniques could be applied by neonatologists to obtain standardized echocardiographic images of adequate quality with which to obtain reliable measurements as long as adequate training is provided and guidelines are followed.

Authors contributions

Paula Méndez-Abad: Concept/design, Data analysis/interpretation, Drafting article, Approval of article, Data collection.

Pamela Zafra-Rodríguez: Concept/design, Data analysis/interpretation, Drafting article, Approval of article, Data collection.

Simón Lubián-López: Concept/design, Critical revision of article, Approval of article.

Isabel Benavente-Fernández: Concept/design, Data analysis/interpretation, Critical revision of article, Approval of article, Statistics.

6. References

1. Evans N, Gournay V, Cabanas F, et al. Point-of-care ultrasound in the neonatal intensive care unit: international perspectives. *Semin Fetal Neonatal Med* 2011;16(1):61-8.
2. Nagueh SF, Middleton KJ, Kopelen HA, et al. Doppler tissue imaging: A noninvasive technique for evaluation of left ventricular relaxation and estimation of filling pressures. *J Am Coll Cardiol* 1997;30(6):1527-33.
3. Horton KD, Meece RW, Hill JC. Assessment of the right ventricle by echocardiography: a primer for cardiac sonographers. *J Am Soc Echocardiogr* 2009;22(7):776-92-2.
4. Pellett AAA, Tolar WGG, Merwin DGG, et al. The Tei index: methodology and disease state values. *Echocardiography* 2004;21(7):669-72.
5. Jain A, Mohamed A, El-Khuffash AF, et al. A comprehensive echocardiographic protocol for assessing neonatal right ventricular dimensions and function in the transitional period: normative data and z scores. *J Am Soc Echocardiogr* 2014;27(12):1293-304.
6. Eriksen BH, Nestaas E, Hole T, et al. Myocardial function in term and preterm infants. Influence of heart size, gestational age and postnatal maturation. *Early Hum Dev* 2014;90(7):359-64.

7. Saleemi MSH, El-Khuffash A, Franklin O, et al. Serial changes in myocardial function in preterm infants over a four week period: the effect of gestational age at birth. *Early Hum Dev* 2014;90(7):349-52.
8. R. P, R.J.S. N, A. C, et al. Assessment of myocardial function in preterm infants with patent ductus arteriosus using tissue Doppler imaging. *Cardiol Young* 2014;25(1):70-5.
9. Di Maria M V., Younoszai AK, Sontag MK, et al. Maturation Changes in Diastolic Longitudinal Myocardial Velocity in Preterm Infants. *J Am Soc Echocardiogr* 2015;28(9):1045-52.
10. Schwarzwald CC, Schober KE, Bonagura JD. Methods and Reliability of Tissue Doppler Imaging for Assessment of Left Ventricular Radial Wall Motion in Horses. *J Vet Intern Med* 2009;23(3):643-52.
11. Mertens L, Seri I, Marek J, et al. Targeted neonatal echocardiography in the neonatal intensive care unit: Practice guidelines and recommendations for training. *Eur J Echocardiogr* 2011;12(10):715–36.
12. Koestenberger M, Ravekes W, Everett AD, et al. Right ventricular function in infants, children and adolescents: reference values of the tricuspid annular plane systolic excursion (TAPSE) in 640 healthy patients and calculation of z score values. *J Am Soc Echocardiogr* 2009;22(6):715–9.
13. Bland JM, Altman DG. Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement. *Lancet (London, England)*. 1986;1(8476):307-10.

14. Hirose A, Khoo NS, Aziz K, et al. Evolution of Left Ventricular Function in the Preterm Infant. *J Am Soc Echocardiogr* 2015;28(3):302-8.
15. Murase M. Assessing ventricular function in preterm infants using tissue Doppler imaging. *Expert Rev Med Devices* 2016;13(4):325-38.
16. Kozák-Bárány A, Jokinen E, Saraste M, et al. Development of left ventricular systolic and diastolic function in preterm infants during the first month of life: A prospective follow-up study. *J Pediatr* 2001;139(4):539-45.
17. Byrt T, Bishop J, Carlin JB. Bias, prevalence and kappa. *J Clin Epidemiol* 1993;46(5):423-9.
18. Chen G, Faris P, Hemmelgarn B, et al. Measuring agreement of administrative data with chart data using prevalence unadjusted and adjusted kappa. *BMC Med Res Methodol* 2009;9(1):5.
19. Landis JR, Koch GG. The measurement of observer agreement for categorical data. *Biometrics* 1977;33(1):159-74.
20. El-Khuffash AF, Jain A, Dragulescu A, et al. Acute changes in myocardial systolic function in preterm infants undergoing patent ductus arteriosus ligation: A tissue doppler and myocardial deformation study. *J Am Soc Echocardiogr* 2012;25(10):1058-67.
21. Saleemi MS, Bruton K, El-Khuffash A, et al. Myocardial assessment using tissue doppler imaging in preterm very low-birth weight infants before and after red blood cell transfusion. *J Perinatol* 2013;33(9):681-6.

22. James AT, Corcoran JD, Jain A, et al. Assessment of myocardial performance in preterm infants less than 29 weeks gestation during the transitional period. *Early Hum Dev* 2014;90(12):829-35.
23. Saul T, Avitabile NC, Berkowitz R, et al. The Inter-rater Reliability of Echocardiographic Diastolic Function Evaluation Among Emergency Physician Sonographers. *J Emerg Med* 2016;51(4):411-7.
24. Vinereanu D, Khokhar A, Fraser AG. Reproducibility of pulsed wave tissue Doppler echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 1999;12(6):492-9.

TABLE I. Characteristics of the study population.

		Mean (sd)	Median (range)
At birth	GA	29.15 (1.64)	29.3 (25.6-32)
	Birth weight (g)	1189 (320.51)	1215 (640-1500)
At the time of ECHO assessment	PMA (weeks)	31.7 (2.22)	31.3 (28.5-35.1)
	Weight (g)	1360 (263.47)	1440 (640-1660)
	Days of life (days)	17.73 (18.37)	7 (1-56)

GA: gestational age, PMA: post-menstrual age, sd: standard deviation.

TABLE II. Means and standard deviations of echocardiographic parameters obtained by each of the observers.

VARIABLE	INTRAOBSERVER (OBSERVER1)		INTRAOBSERVER (OBSERVER 2)	
	mean	sd	mean	sd
Right ventricle				
TAPSE	0.74	±0.11	0.76	±0.13
S´	6.42	±1.44	6.48	±1.32
E´	6.12	±1.58	5.71	±1.33
A´	10.12	±2.02	9.90	±1.95
MPI-TDI	0.42	±0.15	0.47	±0.15
Left ventricle				
S´	5.34	±0.97	5.20	±1.07
E´	5.23	±1.16	5.03	±1.11
A´	6.46	±1.07	6.24	±1.12
MPI-TDI	0.60	±0.21	0.58	0.17
SF	37.4	±5.3	35.68	±5.93

TAPSE: tricuspid annular plane systolic excursion; S´: systolic velocity; E´: early diastolic velocity; A´: late diastolic velocity; MPI-TDI: myocardial performance index by tissue Doppler imaging; SF: shortening fraction (%). sd: standard deviation.

TABLE III. Intraobserver agreement.

VARIABLE	INTRAOBSERVER (OBSERVER 1)			INTRAOBSERVER (OBSERVER 2)		
	ICC (95% IC)	BA (95% LOA)	COV (%)	ICC (95% IC)	BA (95% LOA)	COV (%)
Right ventricle						
TAPSE	0.82 (0.55-0.94)	0.04 (-0.23to 0.32)	18.7	0.89 (0.70-0.96)	-0.06 (-0.30 to 0.18)	16.53
S´	0.98 (0.96-0.99)	-0.03(-0.87 to 0.82)	6.77	0.98 (0.95-0.99)	-0.08(-0.90 to 0.72)	6.32
E´	0.98 (0.95-0.99)	0.06 (-0.94- to 1.08)	8.52	0.98 (0.95-0.99)	0.05(-0.76 to 0.87)	7.31
A´	0.98 (0.95-0.99)	-0.07(-1.19 to 1.07)	5.67	1.00 (0.99-1.00)	0.07(-0.62 to 0.77)	3.62
MPI-TDI	0.91 (0.78-0.97)	-0.02(-0.23 to0.20)	26.14	0.91 (0.79-0.97)	-0.02(-0.21 to 0.17)	19.96
Left ventricle						
S´	0.92 (0.76-0.97)	0.04(-1.07 to 1.16)	10.64	0.97 (0.90-0.99)	-0.04(-0.85 to 0.77)	7.97
E´	0.98 (0.95-0.99)	0.1(-0.65 to 0.85)	7.34	0.98 (0.95-0.99)	-0.21(-1.09 to 0.66)	8.94
A´	0.90 (0.77-0.96)	0.12(-1.07 to 1.31)	9.55	0.99 (0.97-0.99)	0.01(-0.73 to0.75)	6.02
MPI-TDI	0.93 (0.84-0.98)	-0.04(-0.29 to 0.21)	21.77	0.88 (0.72-0.96)	0.01(-0.30 to 0.32)	28.01
SF	0.67 (0.18-0.88)	-0.5(-11.9 to 10.88)	15.54	0.81 (0.55-0.93)	-4.4(-17.14 to 8.16)	18.18

TAPSE: tricuspid annular plane systolic excursion; S´: systolic velocity; E´: early diastolic velocity; A´: late diastolic velocity; MPI-TDI: myocardial performance index by tissue Doppler imaging, SF: shortening fraction. ICC: intra-class correlation coefficient (95% confidence interval). BA: Bland-Altman limits of agreement (LOA) of 95%. COV: coefficient of variation expressed as a percentage.

TABLE IV. Interobserver agreement.

VARIABLE	ICC (95% IC)	BA 95% LOA	COV (%)	PABAK
Right ventricle				
TAPSE	0.96 (0.89-0.99)	-0.016 (-0.10 to 0.07)	6	0.85
S´	0.98 (0.93-0.99)	-0.06(-0.88 to 0.76)	6.53	0.67
E´	0.75 (0.29-0.91)	0.4 (-2.14 to 2.94)	21.89	0.83
A´	0.99 (0.95-1.00)	0.22(-0.56 to 1.01)	3.99	1.00
MPI-TDI	0.90 (0.60-0.97)	-0.06(-0.20 to 0.1)	17.4	0.60
Left ventricle				
S´	0.97 (0.92-0.99)	0.14(-0.46 to 0.74)	5.84	0.80
E´	0.97 (0.89-0.99)	0.2(-0.42 to 0.84)	6.38	0.86
A´	0.97 (0.86-0.98)	0.22(-0.46 to 0.90)	5.48	0.71
MPI-TDI	0.91 (0.73-0.97)	0.01(-0.21 to 0.24)	20.21	0.73
SF	0.78 (0.37-0.92)	1.78(-7.46 to 11.02)	13.39	0.87

TAPSE: tricuspid annular plane systolic excursion; S´: systolic velocity; E´: early diastolic velocity; A´: late diastolic velocity; MPI-TDI: myocardial performance index by tissue Doppler imaging; SF: shortening fraction. ICC: intra-class correlation coefficient with 95% confidence interval. BA: Bland-Altman limits of agreement (LOA) of 95%. COV: coefficient of variation expressed as a percentage. PABAK: prevalence-adjusted and bias-adjusted kappa.

TABLE V. Intraoperator agreement.

VARIABLE	INTRAOPERATOR (OBSERVER 1)				INTRAOPERATOR (OBSERVER 2)			
	ICC (95% IC)	BA 95% LOA	COV(%)	PABAK	ICC (95% IC)	BA 95% LOA	COV (%)	PABAK
Right ventricle								
TAPSE	0.93 (0.79-0.98)	0.01(-0.18 to 0.19)	11.5	0.71	0.93 (0.78-0.98)	0.01(-0.13 to 0.14)	8.3	0.57
S'	0.85 (0.53-0.95)	0.56(-2.79 to 3.72)	26.26	1.00	0.4 (-0.8-0.8)	0.46(-1.54 to 2.68)	14.32	0.40
E'	0.8 (0.37-0.93)	0.43(-2.39 to 3.96)	26.65	0.14	0.51(-0.31-0.83)	0.78(-3.87 to 4.73)	29.94	0.09
A'	0.88 (0.62-0.96)	0.31(-3.01 to 3.84)	19.03	0.43	0.77(-0.29-0.92)	0.41(-3.37 to 4)	18.1	0.82
MPI-TDI	0.58 (-0.39-0.87)	-0.06(-0.26 to 0.23)	28.22	0.43	0.57(-0.42-0.86)	-0.01(-0.34 to 0.33)	33.05	0.43

Left ventricle								
S'	0.37 (-0.88-0.79)	-0.2(-1.55 to 1.15)	12.49	0.20	0.51 (-0.62-0.84)	0.04(-1.99 to 2.07)	18.19	0.43
E'	0.39 (-0.83-0.81)	0.3(-2.15 to 2.47)	19.38	0.50	0.83 (0.45-0.94)	0.15(-1.92 to 2.53)	22.45	0.67
A'	0.61 (-0.19-0.87)	-0.51(-3 to 2.15)	16.83	0.25	0.84 (0.52-0.95)	-0.41(-4.65 to 3.62)	27.1	0.67
MPI-TDI	0.43 (-0.88-0.82)	0.02(-0.22 to 0.37)	33.88	0.43	0.51(-0.31-0.83)	0.07(-0.32 to 0.36)	32.21	0.57
SF	0.63 (-0.03-0.88)	3.4(-11.15 to 13.58)	17.8	0.43	0.6 (-0.26-0.87)	1.21(-9.21 to 16.07)	18.12	0.57

TAPSE: tricuspid annular plane systolic excursion; S': systolic velocity; E': early diastolic velocity; A': late diastolic velocity; MPI-TDI: myocardial performance index by tissue Doppler imaging; SF: shortening fraction. ICC: intra-class correlation coefficient with 95% confidence interval. BA: Bland-Altman limits of agreement of 95%. COV: coefficient of variation in percentage. PABAK: prevalence-adjusted and bias-adjusted kappa.

B. NTproBNP a useful early biomarker of bronchopulmonary dysplasia in very low birth weight infants

Autores

Paula Méndez-Abad

Pamela Zafra-Rodríguez

Simón Lubián-López

Isabel Benavente-Fernández

Servicio de Pediatría. Hospital Universitario Puerta del Mar, Cádiz

Revista

European Journal of Pediatrics (ISSN 03406199)

Año de publicación: 2019

Factor de impacto

JCR 2,188

SJR 0,94

H index 86

Resumen

La displasia broncopulmonar es una complicación grave de la prematuridad con impacto en la supervivencia y en el neurodesarrollo. Hoy en día existen marcadores precoces que nos pueden ayudar a identificar a aquellos RNPT que desarrollarán DBP. El NTproBNP esta elevado en niños diagnosticados de DBP, por lo que nuestra hipótesis es que su

determinación podría utilizarse como marcador precoz para el futuro desarrollo de DBP.

Llevamos a cabo un estudio de cohorte prospectiva que incluyó a RNPMBP que ingresaron en nuestra unidad desde enero de 2015 a enero de 2017 en los que se determinó de manera seriada los niveles de NTproBNP al primer y tercer día de vida y posteriormente semanalmente hasta los 49 días de vida. Se incluyeron un total de 101 pacientes con un peso medio de 1152 gramos (+/- 247,5 g) y una edad media de 28,9 SG (+/- 1,9 semanas). Los niveles de NTproBNP fueron diferentes entre los que desarrollaban DBP y los que no, desde los 14 a los 35 días de vida, con una mayor diferencia a los 14 días de vida (no DBP(n=86): 1.155 pg/ml (IQR 852-1.908 pg/ml), DBP (n=15): 9.707pg/ml (IQR 3.212-29.560 pg/ml); $p=0,0003$). La presencia de un ductus significativo no influyó en el aumento de los niveles de NTproBNP a los 14 días de vida ($p = 0,165$). Calculamos un punto de corte óptimo de 2.264 pg/mL a los 14 días (S100%, E 86% y área bajo la curva de 0,93).

Conclusiones: El NTproBNP a los 14 días de vida podría ser útil como marcador precoz del posterior desarrollo de DBP en RNPMBP.

NTproBNP a useful early biomarker of bronchopulmonary dysplasia in very low birth weight infants

Author names

Paula Méndez-Abad ¹ . pmendezab@gmail.com

Pamela Zafra-Rodríguez¹. pamesev@hotmail.com

Simón Lubián-López¹. slubian@yahoo.es.

Isabel Benavente-Fernández¹. isabenavente@gmail.com

Author affiliations

¹Department of Neonatology, Puerta del Mar University Hospital, Avenida Ana de Viya 21, 11009 Cádiz, Spain

Corresponding author

Paula Méndez-Abad

Department of Neonatology, Puerta del Mar University Hospital, Avenida Ana de Viya 21, 11009 Cádiz, Spain

Phone: +34956002314

Email: pmendezab@gmail.com

1. Abstract

Bronchopulmonary dysplasia (BPD) is a severe complication of prematurity that impacts survival and neurodevelopment. Currently, no early marker exists which could help clinicians identify which preterm infants will develop BPD. Given the evidence that NTproBNP is elevated in children with BPD, we hypothesized it could be used as an early marker of BPD development. We conducted a prospective cohort study including very low birth weight infants (VLBWI) admitted to our NICU between January 2015 and January

2017 in which we determined serial NTproBNP levels on days 1 and 3 and then weekly, until 49 days of life. A total of 101 patients were recruited (mean birth weight 1152 grams (SD 247.5), mean gestational age 28.9 weeks (SD 1.9)). NTproBNP levels differed among infants who did and did not develop BPD from 14 to 35 days of life with the greatest difference on day 14 of life (non-BPD group (n=86): 1155(IQR 852-1908) pg/ml, BPD (n=15): 9707 (IQR 3212-29560) pg/ml; p=0.0003). The presence of HsPDA did not account for higher levels of NTproBNP at day 14 (p = 0.165). We calculated an optimal cut-off point of 2264 pg/mL at 14 day of life (sensitivity 100%, specificity 86% and AUC 0.93).

Conclusions: NTproBNP at 14 days of life could be used as an early marker of later BPD development in VLBWI.

Keywords

Bronchopulmonary dysplasia, pro-Brain Natriuretic Peptide, preterm infant, biomarkers

List of Abbreviations

AUC: area under the curve

BNP: Brain Natriuretic Peptide

BPD: bronchopulmonary dysplasia

CRIB: clinical risk index for babies

EDTA: Ethylenediaminetetraacetic Acid

GA: gestational age

HsPDA: hemodynamically significant patent ductus arteriosus

IQR: Interquartile range

NEC: Necrotizing Enterocolitis

NPV: negative predictive value

NTproBNP: N-Terminal pro-Brain Natriuretic Peptide

PDA: patent ductus arteriosus

PH: pulmonary hypertension

PMA: postmenstrual age

PPV: positive predictive value

ROC: receiver operator curve

ROP: [retinopathy of prematurity](#)

SD: standard deviation

Se: sensitivity

Sp: specificity

VLBWI: very low birth weight infants

"What is Known – What is New" (Authors' Summary)

What is Known

- Children with BPD have elevated NTproBNP levels, which are related to the severity of BPD and the development of pulmonary hypertension.

What is New

- NTproBNP at 14 days of life is higher in those who later develop BPD, regardless of the presence of hemodynamically significant patent ductus arteriosus.
- A calculated cutoff point of 2264 pg/mL of NTproBNP at 14 days has a sensitivity of 100% and specificity of 86% in the prediction of BPD.

2. Introduction

Bronchopulmonary dysplasia (BPD) is a pulmonary complication which impacts the short- and long-term outcome of very low birth weight infants (VLBWI). Despite the increasing survival rates achieved in the last decades, up to 25% of very low birth weight infants (VLBWI) develop BPD [1]. VLBWI with BPD have an increased length of stay at hospital and greater morbidity and mortality [2, 3].

B-type natriuretic peptide (BNP) is secreted in the ventricular myocardium stimulated by volume or pressure overload. The inactive N-terminal end of its prohormone, N-Terminal pro-B-type Natriuretic Peptide (NTproBNP), appears to be more stable and have a longer half-life than BNP [4]. In recent years, there has been increased research interest in the association of NTproBNP with neonatal morbidities such as persistent pulmonary hypertension [5], respiratory distress syndrome [6,7], diaphragmatic hernia [8] and hemodynamically significant ductus arteriosus (HsPDA) [9,10].

NTproBNP levels are increased both at 28 days of life and at 36 weeks postmenstrual age (PMA) related to the degree of BPD [11,12] and it has been suggested as a marker for BPD associated PH [13,14]. While a few studies have linked NTproBNP levels in the first 72 hours of life with the development of BPD [15,16], the role that NTproBNP levels play in the first days of life as a predictor of BPD is unclear, given the physiological changes in the transition from fetal to neonatal circulation [17,18]. This study aims to evaluate NTproBNP levels as an early marker of BPD and to identify the earliest time point when NTproBNP could be used as a predictive marker of BPD in VLBWI.

3. Materials and methods

This prospective observational study included VLBWI admitted between January 2015 and January 2017 to the Neonatal Intensive Care Unit of the University Hospital Puerta del Mar (Cadiz, Spain). The institutional research ethics committee approved the study, and written informed consent was obtained from the parents or guardians. Patients with birth weights less than or equal to 1500 grams (g) and gestational age of less than or equal to 32 weeks were included. Exclusion criteria were: congenital heart disease (except patent foramen ovale or atrial septal defect, ventricular septal defect <2mm or patent ductus arteriosus (PDA)), genetic syndrome or major congenital malformations, death in the first week and lack of informed consent of parents/guardians.

The following variables were collected: gestational age, birth weight, sex, premature rupture of membranes, chorioamnionitis, five-minute Apgar score, clinical risk index for babies (CRIB) [19], prenatal steroids, sepsis, intraventricular hemorrhage and/or parenchymal infarction, white matter injury, HsPDA, retinopathy of prematurity (ROP) and necrotizing enterocolitis (NEC). The need for and duration of mechanical ventilation were also recorded. BPD was defined as the need for oxygen or respiratory support at 36 weeks' postmenstrual age (PMA), BPD was classified as moderate if the infant required $\leq 30\%$ supplemental oxygen and severe if the infant required $>30\%$ supplemental oxygen and/or positive pressure support [20]. We did not use any physiological challenge such as the Walsh test [21]. On each echocardiogram HsPDA was determined by a ductal diameter greater than 1.5 mm on two-dimensional imaging, parasternal sagittal view.

Serial venous blood NTproBNP levels were performed on days 1, 3, 7, 14, 28, 35, 42 and 49 after birth. Each 0.5 ml blood sample was collected in ethylenediaminetetraacetic acid (EDTA), transported at room temperature and processed immediately for analysis. NTproBNP levels were calculated through the electroluminescence immunoassay kit (ECLIA) with the Elecsys proBNP II test (Roche Diagnostics). The measuring range is 5-35000 pg/mL (defined by the limit of detection and the maximum of the master curve), the limit of quantification is 50 pg/mL.

Serial echocardiograms were performed on the same days as NTproBNP level determinations. The exams were acquired and analyzed by two neonatologists (PMA, PZR) with specific training in neonatal echocardiography and more than five years of experience, using a Philips iE33, with a 8-3Hz transducer and following the recommendations of the American Society of Echocardiography [22].

a) Statistical analysis

The quantitative variables are described as mean and standard deviation (SD) or median and interquartile range (IQR) according to their distribution. Qualitative variables are expressed in frequency and percentage. The bivariate analysis was performed with parametric or nonparametric techniques after checking the normality of the distribution of the variables to be compared (Shapiro-Wilk test). Logistic regression, adjusting for the presence of HsPDA, was used to analyze the predictive value of NTproBNP in the development of BPD. The following diagnostic accuracy indices were calculated: sensitivity (Se), specificity (Sp), positive predictive value (PPV) negative predictive value (NPV), and the area under the curve (AUC). The optimal cut-off point of NTproBNP is calculated using the Liu method which maximizes the product of the sensitivity and specificity [23]. Statistical analysis was performed using Stata 15.0 software (StataCorp, College Station, Texas). A P-value of <0.05 was considered statistically significant.

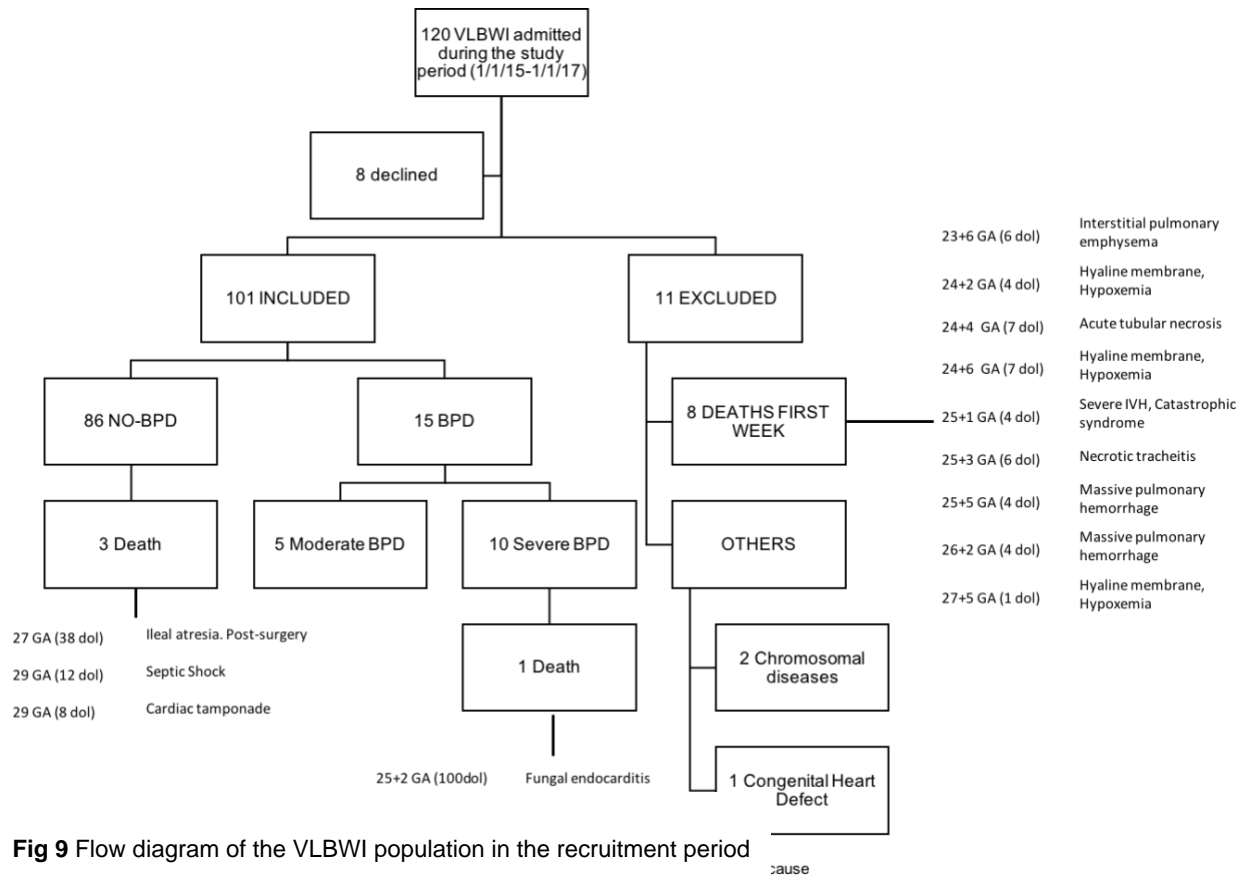


Fig 9 Flow diagram of the VLBWI population in the recruitment period

4. Results

During the recruitment period, 120 VLBWI were admitted to the Neonatal Intensive Care Unit and of those, 101 subjects were included in the study (Fig 1). Nine VLBWI were not included because of death in the first week of life. Among participants, mean birth weight was 1152 ± 247.45 grams and mean gestational age was 28.85 ± 1.85 weeks. Fifteen patients met the diagnostic criteria for BPD, five moderate and ten severe. Four of the participants died during admission, one of them with severe BPD caused

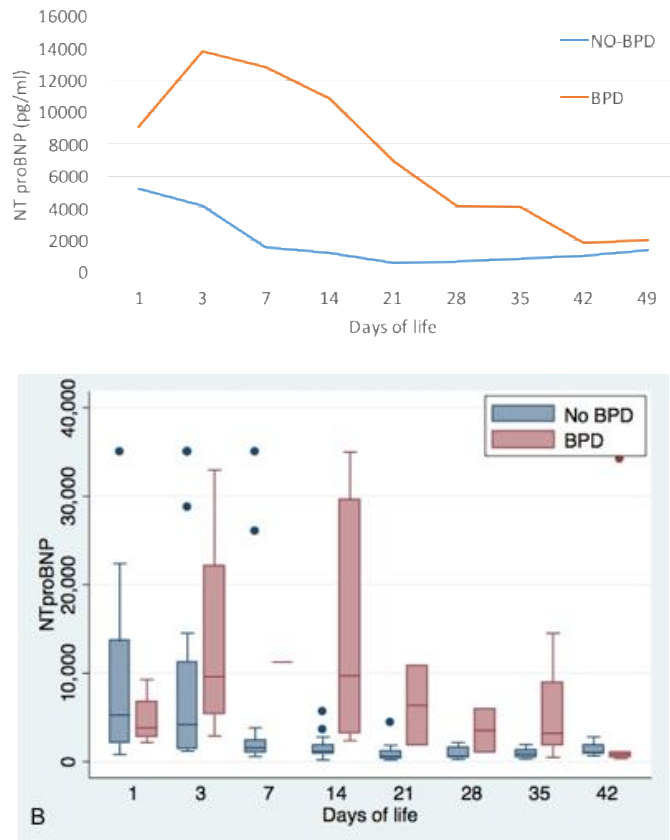


Fig 2 Temporal evolution of NTproBNP levels in BPD and non-BPD groups. A: Median values of NTproBNP levels. B: Box and whisker plot of NTproBNP levels

by a fungal endocarditis. The patients who developed BPD had lower gestational age and birth weights and were more likely to have had severe ROP and HsPDA than non-BPD patients. They also had a higher CRIB score and were ventilated for longer duration (Table 1).

A total of 223 blood samples were analyzed, 174 (78%) with a paired echocardiogram. NTproBNP values differed among BPD and non-BPD groups from day 14 to day 35 of life (Table 2) with this difference disappearing at day 42 (Fig 2). The greatest difference was detected at day 14, with NTproBNP levels in the non-BPD group of 1155(852-1908) pg/mL and in the BPD group of 9707 (3212-29560) pg/mL ($p=0.0003$). This NTproBNP level, at day 14 of life, is associated with later development of BPD ($p = 0.0001$). At 14 days of life, five VLBWI had a persistent HsPDA, only one belonged to the non-BPD group. The presence of HsPDA at any time point did not modify the relationship between the NTproBNP level at day 14 and the development of BPD ($p = 0.165$) nor the presence of HsPDA detected on the paired echo at 14 days of life ($p=0.125$).

When testing the diagnostic accuracy of NTproBNP levels at day 14 for the development of BPD, we obtained a Se of 50%, Sp of 97%, PPV 75%, NPV of 92% and an estimated AUC of 0.964 (95% CI 0.91-1). The optimal cut-off value of

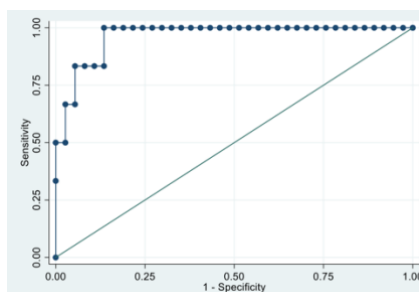


Fig 3 ROC curve of NTproBNP levels at day 14 of life for prediction of later development of BPD

NTproBNP levels at 14 days of life was 2264 pg/mL, with a Se of 100%, Sp of 86% and AUC 0.93 (Fig 3).

5. Discussion

In this prospective study, we found that VLBWI who later develop BPD have elevated NTproBNP levels from day 14 of life. At this age, the optimal empirical cut-off point of NTproBNP for predicting BPD development is 2264 pg/mL.

Previous studies have found elevated NTproBNP in VLBWI with BPD, especially among the most severe cases. Joseph et al. found that NTproBNP levels were higher in BPD patients at 28 days of life in a sample of 34 preterm infants under 34 weeks' GA [11]. Kalra et al. found higher BNP levels at 36 weeks' PMA in VLBWI with BPD, related to the severity of BPD [12].

Elevated levels of NTproBNP have been related to the presence of PDA, especially in those with HsPDA [9,10]. As PDA is more frequent in those VLBWI who develop BPD, we tested whether the presence of HsPDA acts as a confounder in the relationship between NTproBNP and BPD. Consistent with the findings reported in Montaner et al.'s retrospective study, where a greater risk of BPD or death was found in those with elevated NTproBNP levels at 48-72 hours of life, independent of HsPDA [15], we found that the increase in NTproBNP at day 14 is independent of HsPDA.

While some studies suggest that NTproBNP levels at 12 hours of life are a good marker of myocardial function in VLBWI, and are not influenced by GA, birth weight or sex [24], other studies have found that NTproBNP levels in the first 72 hours of life among VLBWI are not correlated with right and left cardiac output or shortening fraction [25]. In our study, we did not find significant differences in NTproBNP levels obtained on days 1, 3 and 7 among the BPD and non-BPD groups. The disparity of results regarding NTproBNP levels in the first days of life could be partly explained by the physiological changes in the transition from fetal to neonatal circulation [17, 18].

Few previous studies have investigated the utility of NTproBNP as a predictor of the development of BPD beyond the first 72 hours of life. Montgomery et al. observed that higher NTproBNP levels at 36 weeks' PMA predict the existence of PH in patients with BPD [13] and recently, Dasgupta et al. studied the relationship of NTproBNP with BPD and PH at 28 weeks' PMA in children under 30 weeks' GA [26]. They found a good correlation of NTproBNP with the development of BPD with and without PH. Nevertheless, analyzing NTproBNP according to PMA instead of chronological age could make the reproducibility of these results more difficult by including VLBWI at different days of life. After increasing in the first 72 hours of life, NTproBNP levels decline progressively [17, 27], at a much slower rate among VLBWI who develop BPD. This decline in accordance with chronological age suggests that measurements of NTproBNP levels by days of life may be a better approach than PMA.

The aim of our study was to identify the earliest time point when NTproBNP could be used as a predictive marker of BPD regardless of the later association of PH, and we therefore did not examine the development of PH. A recent study by Harris et al. also studied the relationship between serial NTproBNP levels and the development of BPD in a small study (n=51) infants < 30 weeks gestational age. They found that NTproBNP on day 10 of life was valuable for the prediction of severe BPD (AUC 0.83). The cut-off point of 189 pmol/L (1598.3 pg/mL) had a Se of 84% and Sp of 75% [9]. Our study suggests that NTproBNP levels a few days later, at 14 days of life, have a higher diagnostic accuracy with an AUC of 0.964. The suggested cut-off value of 2264 pg/mL at that age has a Se of 100% and Sp of 86%. Notably, they also report that chronological, but not corrected gestational age determined NTproBNP levels.

Although our study has strengths as serial NTproBNP testing paired with heart ultrasound at multiple time intervals with good recruitment, a good size cohort and good retention, it has several limitations that need to be addressed. While this study has the largest sample size published regarding in this topic, studies with a greater sample size would strengthen our results. In the BPD group, the existence of PH by clinical and/or echocardiographic criteria was not analyzed, nor were the treatments received (diuretics, steroids) that may have modified NTproBNP levels. Other weaknesses include lack of physiological definition of BPD and small numbers with BPD which may relate to low numbers of VLBW under 26 weeks.

Our findings suggest that NTproBNP values could be used as a marker of BPD. As an expanding body of research there might be in the next years answers for some of the findings we were unable to explain, in part due to the limitations of our study. We could hypothesize, for example, that patients with BPD tend to normalize NTproBNP values after several weeks of life and the increased NTproBNP values in the first week of life could mean a delay in the physiological trajectory of NTproBNP values.

Currently, there is no biomarker that can predict BPD risk. We suggest that NTproBNP levels at 14 days of life could be used as a predictive marker of BPD with an optimal cut-off point of 2264 pg/ml. According to our results, NTproBNP can help identify a population that might benefit from a tailored therapeutic approach. Future research with the selection of an intervention group based on this marker could be useful to avoid the risk of exposure to different pharmacological agents among low-risk VLBWI.

Conflict of Interest: The authors declare that they have no conflicts of interest.

Ethical approval: All procedures performed in studies involving human participants were in accordance with the ethical standards of the institutional and/or national research committee and with the 1964 Helsinki declaration and its later amendments or comparable ethical standards.

Informed consent: Informed consent was obtained from all individual participants included in the study.

6. References

1. Jensen EA, Schmidt B (2014). Epidemiology of bronchopulmonary dysplasia. *Birth Defects Res Part A - Clin Mol Teratol* 100(3):145–57. <https://doi.org/10.1002/bdra.23235>
2. Carraro S, Filippone M, Da Dalt L, Ferraro V, Maretti M, Bressan S, et al (2013). Bronchopulmonary dysplasia: the earliest and perhaps the longest lasting obstructive lung disease in humans. *Early Hum Dev* 89 (Suppl 3):S3-5. <https://doi.org/10.1016/j.earlhumdev.2013.07.015>
3. Berkelhamer SK, Mestan KK, Steinhorn RH (2013). Pulmonary hypertension in bronchopulmonary dysplasia. *Semin Perinatol* 37(2):124–31. <https://doi.org/10.1053/j.semperi.2013.01.009>
4. Lenz AM (2011). Natriuretic peptides in children. *Curr Opin Pediatr* 23(4):452–9.
5. König K, Guy KJ, Walsh G, Drew SM, Barfield CP (2016). Association of BNP, NTproBNP, and early postnatal pulmonary hypertension in very preterm infants. *Pediatr Pulmonol* 51(8):820–4. <https://doi.org/10.1002/ppul.23391>
6. Reynolds EW, Ellington JG, Vranicar M, Bada HS (2004). Brain-Type Natriuretic Peptide in the Diagnosis and Management of Persistent Pulmonary Hypertension of the Newborn. *Pediatrics* 114(5):1297–304. <https://doi.org/10.1542/peds.2004-0525>
7. Markovic-Sovtic G, Kosutic J, Jankovic B, Bojanin D, Sovtic A, Radojicic Z, et al (2014). N-terminal pro-brain natriuretic peptide in the assessment of respiratory distress in term neonates. *Pediatr Int* 56(3):373–7. <https://doi.org/10.1111/ped.12258>

8. Snoek KG, Kraemer US, ten Kate CA, Greenough A, van Heijst A, Capolupo I, et al (2016). High-Sensitivity Troponin T and N-Terminal Pro-Brain Natriuretic Peptide in Prediction of Outcome in Congenital Diaphragmatic Hernia: Results from a Multicenter, Randomized Controlled Trial. *J Pediatr* 173:245–249.e4. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2016.03.026>
9. Harris SL, More K, Dixon B, Troughton R, Pemberton C, Horwood J, et al (2018). Factors affecting N-terminal pro-B-type natriuretic peptide levels in preterm infants and use in determination of haemodynamic significance of patent ductus arteriosus. *Eur J Pediatr* 177(4):521–32. <https://doi.org/10.1007/s00431-018-3089-y>
10. Kulkarni M, Gokulakrishnan G, Price J, Fernandes CJ, Leeflang M, Pammi M (2015). Diagnosing Significant PDA Using Natriuretic Peptides in Preterm Neonates: A Systematic Review. *Pediatrics* 135(2):e510–525. <http://doi.org/10.1542/peds.2014-1995>
11. Joseph L, Nir A, Hammerman C, Goldberg S, Ben Shalom E, Picard E (2010). N-terminal pro-B-type Natriuretic Peptide as a Marker of Bronchopulmonary Dysplasia in Premature Infants. *Am J Perinatol* 27(05):381–6. <https://doi.org/10.1055/s-0029-1243312>
12. Kalra VK, Aggarwal S, Arora P, Natarajan G (2014). B-type natriuretic peptide levels in preterm neonates with bronchopulmonary dysplasia: A marker of severity? *Pediatr Pulmonol* 49(11):1106–11. <https://doi.org/10.1002/ppul.22942>
13. Montgomery AM, Bazzy-Asaad A, Asnes JD, Bizzarro MJ, Ehrenkranz RA, Weismann CG (2016). Biochemical Screening for Pulmonary Hypertension in Preterm Infants with Bronchopulmonary Dysplasia. *Neonatology* 109(3):190–4. <https://doi.org/10.1159/000442043>

14. König K, Guy KJ, Nold-Petry CA, Barfield CP, Walsh G, Drew SM, et al (2016). BNP, troponin I, and YKL-40 as screening markers in extremely preterm infants at risk for pulmonary hypertension associated with bronchopulmonary dysplasia. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 311(6):L1076–81. <https://doi.org/10.1152/ajplung.00344.2016>
15. Montaner A, Pinillos R, Galve Z, Boix H, de la Cuesta C, Jimenez L, et al (2017). Brain Natriuretic Propeptide as an Early Marker of Bronchopulmonary Dysplasia or Death in the Preterm Newborn. *Klin Pädiatrie* 229(04):223–8. <http://doi.org/10.1055/s-0043-111597>
16. Sellmer A, Hjortdal VE, Bjerre JV, Schmidt MR, McNamara PJ, Bech BH, et al (2015). N-Terminal Pro-B Type Natriuretic Peptide as a Marker of Bronchopulmonary Dysplasia or Death in Very Preterm Neonates: A Cohort Study. *PLoS One* 10(10):e0140079. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0140079>
17. Mannarino S, Garofoli F, Mongini E, Cerbo RM, Codazzi AC, Tzialla C, et al (2010). BNP concentrations and cardiovascular adaptation in preterm and fullterm newborn infants. *Early Hum Dev* 86(5):295–8. <https://doi.org/10.1016/j.earlhumdev.2010.04.003>
18. Mir TS, Laux R, Hellwege HH, Liedke B, Heinze C, von Buelow H, Läer S, Weil J (2003). Plasma concentrations of aminoterminal pro atrial natriuretic peptide and aminoterminal pro brain natriuretic peptide in healthy neonates: marked and rapid increase after birth. *Pediatrics* 112(4):896–9. <http://doi.org/10.1542/peds.112.4.896>
19. The CRIB (clinical risk index for babies) score: a tool for assessing initial neonatal risk and comparing performance of neonatal intensive care units. The

International Neonatal Network. *Lancet* (London, England). 1993 Jul 24;342(8865):193–8.

20. Jobe AH, Bancalari E (2001). Bronchopulmonary Dysplasia. *Am J Respir Crit Care Med* 163(7):1723–9. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.163.7.2011060>

21. Walsh MC, Wilson-Costello D, Zadell A, Newman N, Fanaroff A (2003). Safety, reliability, and validity of a physiologic definition of bronchopulmonary dysplasia. *J Perinatol* 23(6):451-6. <https://doi.org/10.1038/sj.jp.7210963>

22. Mertens L, Seri I, Marek J, Arlettaz R, Barker P, McNamara P, et al (2011). Targeted neonatal echocardiography in the neonatal intensive care unit: Practice guidelines and recommendations for training. *Eur J Echocardiogr* 12(10):715–36. <https://doi.org/10.1093/ejechocard/jer181>

23. Liu X (2012). Classification accuracy and cut point selection. *Stat Med* 31(23):2676–86.

24. El-Khuffash A, Davis PG, Walsh K, Molloy EJ (2008). Cardiac troponin T and N-terminal-pro-B type natriuretic peptide reflect myocardial function in preterm infants. *J Perinatol* 28(7):482–6. <https://doi.org/10.1038/jp.2008.21>

25. König K, Guy KJ, Walsh G, Drew SM, Watkins A, Barfield CP (2014). The relationship between BNP, NTproBNP and echocardiographic measurements of systemic blood flow in very preterm infants. *J Perinatol* 34(4):296–300. <https://doi.org/10.1038/jp.2014.2>

26. Dasgupta S, Aly AM, Malloy MH, Okorodudu AO, Jain SK (2018). NTproBNP as a surrogate biomarker for early screening of pulmonary hypertension

in preterm infants with bronchopulmonary dysplasia. *J Perinatol* 38(9): 1252-1259.

<https://doi.org/10.1038/s41372-018-0164-1>

27. Da Graca RL, Hassinger DC, Flynn PA, Sison CP, Nesin M, Auld PAM (2006). Longitudinal changes of brain-type natriuretic peptide in preterm neonates. *Pediatrics* 117(6):2183–9. <http://doi.org/10.1542/peds.2005-1387>

Table 1. Perinatal variables in no-BPD and BPD groups

	NO-BPD (n=86)	BPD (n=15)	p
Gestational age (weeks)	29.13± 1.79	27.27± 1.3	0.0002*
Weight (g)	1200 (600-1500)	850(580-1400)	0.0001*
Sex, male	45 (52.33%)	11 (72.3%)	0.13
Apgar 5	8(4-10)	7(4-8)	0.002*
CRIB	1(0-7)	5(1-12)	0.0001*
Chorioamnionitis	12 (13.95%)	4 (26.67%)	0.2
Prenatal steroids (≥1dose)	72 (83.72%)	14(93.33%)	0.33
Cesarean section	72 (83.72%)	12 (80%)	0.72
Early onset sepsis	1(1.16%)	0	0.67
Late onset sepsis	12 (13.95%)	5 (33.33%)	0.064
Mechanical ventilation	53 (61.63%)	14 (93.33%)	0.016*
Days of mechanical ventilation	3 (0-39)	40 (0-173)	0.0001*
HsPDA	14 (16.28%)	7 (46.67%)	0.014*
Severe IVH	2 (2.33%)	1 (6.67%)	0.39
White matter injury	2(2.33%)	1(6.67%)	0.39
Severe ROP	7(8.14)	5 (33.33)	0.016*
NEC	3 (3.49%)	0	1.00

BPD: bronchopulmonary dysplasia. HsDA: hemodynamically significant patent ductus arteriosus. Severe IVH: Grade III intraventricular hemorrhage or parenchymal hemorrhagic infarction. Severe ROP: retinopathy of prematurity ≥ grade 2. NEC: Necrotizing enterocolitis. * Statistical significance (p) <0.05.

Table 2. NTproBNP median values (and IQR) during the first 42 days of life according to BPD category

Days	NO-BPD median (IQR)	BPD median (IQR)	p
1	5246 (2095-13629)	3808(2728-6793)	0.69
3	4189(1450-11251)	9597(5375-22155)	0.224
7	1565(995-2333)	11239(11239-11239)	0.14
14	1155(852-1908)	9707 (3212-29560)	0.0003 *
21	597(364-1192)	6358(1877-10838)	0.025*
28	618(446-1522)	3525(1085-5964)	0.043*
35	864(441-1270)	3195(1797-8905)	0.047*
42	1049(862-1816)	816(428-1030)	0.267

BPD: bronchopulmonary dysplasia. NTproBNP in pg/mL, IQR: interquartile range.

C. Myocardial function maturation in very-low-birth-weight infants and development of bronchopulmonary dysplasia

Autores

Paula Méndez-Abad

Pamela Zafra-Rodríguez

Simón Lubián-López

Isabel Benavente-Fernández

Servicio de Pediatría. Hospital Universitario Puerta del Mar, Cádiz

Revista

Frontiers in Pediatrics (ISSN 22962360)

Año de publicación: 2020

Factor de impacto

JCR 2,349

SJR 0,89

H index 22

Resumen

Introducción: La función miocárdica del RNPTMBP continua en desarrollo durante la vida postnatal, pero aún no se conoce si podrían existir diferentes patrones de evolución temporal en relación al posterior desarrollo de DBP.

Método: Se llevo a cabo un estudio de cohortes prospectiva en RNPTMBP ingresados en un nuestra UCIN entre enero 2015 y enero 2017. Fueron

medidos niveles de NTproBNP y realizadas ecocardiografías a las 24 y 72 horas de vida y semanalmente hasta las 36 semanas de edad corregida. Se midieron TAPSE y E', A', S' y MPI lateral tricuspideo mediante doppler tisular. Los sujetos se dividieron en aquellos con DBP y no DBP.

Resultados: Se incluyeron 101 pacientes. TAPSE, E', A' y S' aumentaron con el tiempo mientras que MPI-TDI fue disminuyendo. La edad gestacional al nacer y la edad postmenstrual influyeron en estos parámetros, evolucionando de distinta manera en aquellos que desarrollarían DBP. Los niveles de NTproBNP a los 14 días de vida y los distintos parámetros ecocardiográficos se asociaron con el posterior desarrollo de DBP en distintos modelos predictivos.

Conclusiones: TAPSE y los valores de TDI en RNPTMBP dependen tanto de la EG como de las SEC y tienen una evolución temporal difieren en aquellos que desarrollaran DBP.

Myocardial function maturation in very-low-birth-weight infants and development of bronchopulmonary dysplasia

Paula Méndez-Abad^{1,2*}, Pamela Zafra-Rodríguez^{1,2}, Simón Lubián-López^{1,2}, Isabel Benavente-Fernández^{1,2}

¹Department of Neonatology, Puerta del Mar University Hospital, Avenida Ana de Viya 21, 11009 Cádiz, Spain.

²Institute for Research and Innovation in Biomedical Sciences (INIBICA), Cádiz, Spain.

*Correspondence:

Paula Méndez-Abad. pmendezab@gmail.com

Keywords: bronchopulmonary dysplasia, preterm infants, myocardial function, N-terminal pro B type natriuretic peptide, tissue doppler imaging, targeted neonatal echocardiography, biomarkers, tricuspid annular plane systolic excursion

1. Abstract

Background: Myocardial function in very-low-birth-weight infants (VLBWIs) develops during early postnatal life, but different patterns of temporal evolution that might be related to the development of bronchopulmonary dysplasia (BPD) are not completely understood.

Methods: A prospective cohort study including VLBWIs admitted to our NICU from January 2015 to January 2017 was conducted. Plasma N-terminal pro B type natriuretic peptide (NTproBNP) levels were measured, and echocardiograms were performed at 24 and 72 hours of life and weekly thereafter until 36 weeks of postmenstrual age (PMA). We measured the tricuspid annular plane systolic excursion (TAPSE) by M-mode; the lateral tricuspid E', A' and S' waves; and the myocardial performance index (MPI)

by tissue doppler imaging (TDI). The subjects were divided into non-BPD and BPD groups.

Results: We included 101 VLBWIs. The TAPSE and E', A' and S' waves increased while MPI-TDI decreased over time. Birth gestational age (GA) and postnatal PMA impacted these parameters, which evolved differently in those who developed BPD compared to those in the non-BPD group. The NTproBNP levels at 14 days of life and different echocardiographic parameters were associated with the development of BPD in different multivariate models.

Conclusion: TAPSE and TDI values depend on GA and PMA and follow a different temporal evolution that is related to the later development of BPD. Combined biochemical and echocardiographic biomarkers can help identify which VLBWIs are at higher risk of developing BDP.

2. Introduction

Bronchopulmonary dysplasia (BPD) is a severe complication of prematurity that impacts the survival and development of very-low-birth-weight infants (VLBWIs) (1). The incidence of BPD in VLBWIs remains stable at approximately 25% despite improvements in neonatal care and the survival rate of this population (1). VLBWIs with BPD have increased lengths of hospital stay and greater morbidity and mortality (2). There is an increasing body of research aiming to identify early markers associated with BPD development in VLBWIs that could help identify high-risk infants who would benefit from potential preventive strategies (3,4).

Targeted neonatal echocardiography (TnEcho) has expanded in neonatal intensive care units as an additional tool in the hemodynamic assessment of newborns (5). Recently, there has been growing research interest in the potential role of conventional and emerging echocardiographic modalities, such as tissue Doppler imaging (TDI), in the assessment of newborn and VLBWIs cardiopulmonary morbidities including patent ductus arteriosus (PDA) and BPD (6). Normative values of TnEcho parameters have been described for children (7) and healthy newborns (8). Nevertheless, myocardial function in the VLBWIs is known to be different from that of the term newborn (9), but the influence of postnatal life on VLBWIs myocardial maturation and how it differs in those who later develop BPD are not completely understood (10).

However, biochemical biomarkers, such as N-terminal pro B type natriuretic peptide (NTproBNP), have been associated with neonatal morbidities, such as persistent pulmonary hypertension (11) and PDA (12). In infants with BPD, NTproBNP is a suggested marker of pulmonary hypertension (13,3). NTproBNP levels in the first month of life increase in VLBWIs who develop BPD (12,14), as we have previously shown (15), and are related to the degree of BPD (16,17).

This study aims to evaluate the temporal evolution of VLBWI myocardial function related to gestational age (GA) and postmenstrual age (PMA) and to explore the potential role of right ventricle (RV) TDI-derived measurements, tricuspid annular plane systolic excursion (TAPSE) and

NTproBNP together to detect early signs of myocardial dysmaturity in infants who develop BPD.

3. Material and Methods

a) Subjects

This was a prospective observational study that included VLBWIs admitted to the Neonatal Intensive Care Unit of the University Hospital Puerta del Mar (Cadiz, Spain) from January 2015 to January 2017. The institutional research ethics committee approved the study, and written informed consent was obtained from the parents in accordance with the Declaration of Helsinki. Patients with birth weights less than or equal to 1500 grams (g) and/or a GA of less than or equal to 32 weeks were included. Exclusion criteria were congenital heart disease (except patent foramen ovale or atrial septal defect, ventricular septal defect < 2 mm, or PDA); genetic syndrome or major congenital malformations; death in the first week of life; and a lack of informed consent from the parents.

We defined a subgroup of VLBWIs that we considered “healthy VLBWIs” to define the normal values of the different echocardiographic parameters. We considered “healthy VLBWIs” those with an adequate weight for GA (18-20), with no hemodynamically significant PDA (21,22) (defined as PDA <1.5 mm in any TnEcho or < 1 mm after 32 weeks PMA) and no BPD (23). The myocardial maturation of preterm infants who are born small for gestational age has been suggested to be affected from intrauterine life and this could be reflected in a worse cardiac function detected from birth to childhood

(24). Preterm infants who develop BPD may have an increased RV afterload secondary to an incipient vascular lung disease, on the other hand, a PDA would increase the left ventricle preload and could also worsen myocardial function (18).

b) Measurements

The following variables were collected: GA, birth weight, sex, small for gestational age (SGA), premature rupture of membranes, chorioamnionitis, five-minute Apgar score, clinical risk index for babies (CRIB), prenatal steroid use, hyaline membrane disease, sepsis, postnatal steroids, need of inhaled nitric oxide (iNO), severe intraventricular hemorrhage with or without parenchymal infarction, white matter injury, PDA, retinopathy of prematurity, and necrotizing enterocolitis. The need for and duration of mechanical ventilation were also recorded. The included VLBWIs were classified into two groups according to the presence or absence of BPD defined as the need for oxygen or respiratory support at 36 weeks of PMA (25). BPD was further classified in moderate or severe BPD: moderate BPD was considered if less than 30% oxygen was needed and severe BPD if more than 30% oxygen was needed or the infants was on respiratory support (25).

TDI was performed at the lateral ring of the tricuspid valves from an apical four chamber view using a sample volume size of 1.5 mm and maintaining an angle of insonation of less than 20° with respect to the orientation of the ventricular wall. No angle correction was made, and gains were minimized

to allow a clear signal from the tissue (26). Early diastolic (E'), late diastolic (A') and systolic (S') velocities were measured. The myocardial performance index measured by TDI (MPI-TDI) was calculated as $(a-b)/b$, where "a" is the time interval from the end of wave A' to the beginning of wave E' and "b" is the interval between the beginning and end of the S' wave. TAPSE was measured by M-mode echocardiography with the scan line passing through the lateral face of the tricuspid ring, maintaining vertical alignment with the apex (5) (Figure 1).

To measure NTproBNP plasma levels, 0.5 ml of blood sample was collected in ethylenediaminetetraacetic acid (EDTA), transported at room temperature and processed

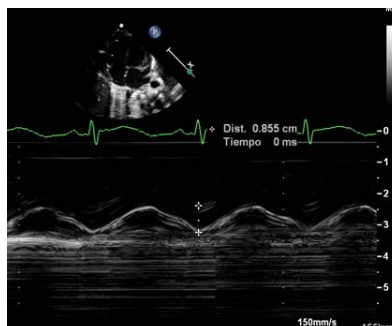


Figure 1. Measurement of the tricuspid annular plane systolic excursion (TAPSE).

immediately for analysis. NTproBNP levels were calculated by means of the electroluminescence immunoassay kit (ECLIA) with the Elecsys proBNP II test (Roche Diagnostics).

c) Protocol

Echocardiograms were performed in the first 24 and 72 hours of life and then weekly until 36 weeks of PMA. The exam was performed with extreme care and minimization of the study time. The echocardiographic evaluation was not performed if the VLBWI was unstable, and the procedure was stopped if the patient's condition deteriorated. Two neonatologists with

specific training in neonatal echocardiography performed the studies using a Philips iE33 with an 8-3 Hz transducer according to the recommendations of the American Society of Echocardiography (5). The interobserver and intraobserver reproducibility was previously analyzed and reported by our group (27). Electrocardiographic records were taken simultaneously. The studies were digitally stored and analyzed offline. At least three consecutive beats were recorded in sinus rhythm, and the mean values were recorded.

Following the same schedule as the echocardiographic exam, but only if a blood test was clinically indicated, NTproBNP levels were measured.

d) Data analysis

The quantitative variables are described as the mean and standard deviation (SD) or median and range according to their distributions. Qualitative variables are expressed as the frequency and percentage. The bivariate analysis was performed with parametric or nonparametric techniques after testing for normality.

As a first approach, we studied the temporal evolution of the TAPSE, E', A and S' velocities of the RV in the "healthy VLBWI" subgroup, related to GA and PMA. GA was divided into three groups: 25-27+6, 28-30+6 and 31-32+6 weeks. The measurements of the first day of life (DOL) were considered those related to GA and were compared to those at a similar PMA to study the influence of extrauterine life on the evolution of these velocities. Considering the first DOL as the transversal study for each week of gestation, the longitudinal study was performed excluding this first DOL

TnEchos and related to the corrected age (PMA). We performed linear regression to determine the associations of all the studied parameters with GA and PMA.

Returning to the whole study sample, we then performed mixed-effects logistic regression analysis to study the relationship of the mentioned velocities longitudinally over time with the later BPD development, adjusting for repeated TnEchos in each patient. To test which of the waves should be included in the multivariate model, we first included all of the measured parameters, NTproBNP, GA and PMA, and computed all possible combinations of the independent variables, allowing nonhierarchical models. Mallow's Cp, Akaike Information Criteria (AIC), Schwarz Bayesian Criterion (BIC), R-squared (R2) and adjusted R2 (R2Adj) were computed for each subset. Based on these goodness-of-fit parameters, the theoretical background and parsimony, we selected two models for further postestimation analysis and validated them internally (cross-validation) and externally (shrinkage).

4. Results

a) Study population

During the recruitment period, 120 VLBWIs were admitted to the NICU. We excluded 9 (7.5%) that died in the first week of life, 2 (1.6%) were excluded because they had chromosomal diseases, and one (0.86%) was excluded due to a congenital heart defect. A total of 101 subjects with a median birth weight of 1115 g (580-1680 g) and a median GA of 29 weeks (25-32 weeks) were included as the final study sample. Fifteen patients met the diagnostic

criteria for BPD, with five cases of moderate BPD and ten cases of severe BPD. Four participants died during admission, one of them with severe BPD. The patients who developed BPD had lower GAs and birth weights and had severe retinopathy of prematurity, hyaline membrane disease and PDA in greater proportion than the non-BPD patients. They also had a higher CRIB score, need of postnatal steroids and were ventilated for a longer period (Table 1). A total of 483 echocardiograms were performed. Missing values ranged from 2.7% (TAPSE and E' wave) to 6.42% (S' wave). A total of 223 blood samples were analyzed.

b) Evolution of TAPSE and TDI in the "healthy VLBWI" subgroup

In the "healthy VLBWI" subgroup, we included 63 patients: 9 (14.3%) in the 25-27+6 week group, 39 (61.9%) in the 28-30+6 week group and 15 (23.8%) in the 31-32+6 week group. The median birth weight was 1220 g (600-1680). Fifteen patients needed oxygen at 28 DOL but were given room air at 36 PMA. The perinatal characteristics of this subgroup are summarized in Table 2.

TAPSE, E', A' and S' increased, and MPI-TDI decreased with chronological age. All parameters were lower in the group with the lowest GA (Figure 2 and Table S1). We described the predicted percentiles according to PMA (Figure 3 and Figure 4).

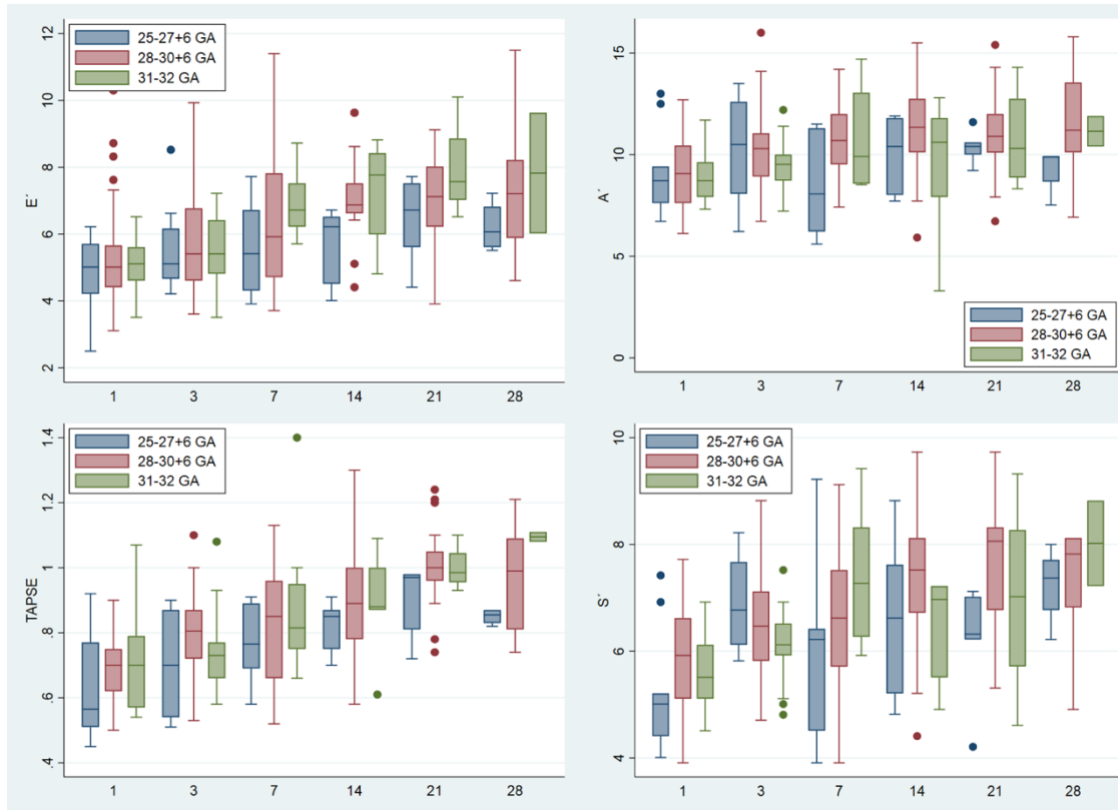


Figure 2. Right ventricle echocardiographic parameters in the first month of life by gestational age. y-axis: E': Lateral tricuspid early diastolic velocity by tissue doppler (cm/s) . A': Lateral tricuspid late diastolic velocity by tissue doppler (cm/s) . TAPSE: Tricuspid annular plane systolic excursion (cm). S': Lateral tricuspid systolic velocity by tissue doppler (cm/s) . GA: Gestational age (weeks). x-axis: days of life.

PMA	E' PERCENTILES IN VLBWI								
	3	5	10	25	50	75	90	95	97
25	3.86	3.89	3.91	4.27	4.24	4.92	5.95	6.28	6.38
26	3.88	3.93	4.00	4.43	4.53	5.26	6.32	6.72	6.83
27	3.91	3.97	4.09	4.59	4.82	5.61	6.69	7.16	7.29
28	3.94	4.02	4.18	4.75	5.11	5.95	7.06	7.60	7.74
29	3.96	4.06	4.27	4.91	5.4	6.30	7.44	8.04	8.20
30	3.99	4.10	4.37	5.07	5.69	6.64	7.81	8.48	8.65
31	4.01	4.14	4.46	5.23	5.98	6.96	8.18	8.92	9.11
32	4.04	4.19	4.55	5.39	6.27	7.33	8.56	9.36	9.56
33	4.06	4.23	4.64	5.55	6.56	7.68	8.93	9.79	10.02
34	4.08	4.27	4.73	5.71	6.85	8.02	9.30	10.23	10.47
35	4.11	4.31	4.82	5.87	7.14	8.37	9.67	10.67	10.93
36	4.13	4.35	4.91	6.03	7.43	8.71	10.05	11.11	11.38

PMA	A' PERCENTILES IN VLBWI								
	3	5	10	25	50	75	90	95	97
25	7.45	7.51	7.26	7.62	8.13	8.83	9.83	9.99	10.05
26	7.33	7.42	7.37	7.82	8.44	9.26	10.33	10.55	10.64
27	7.22	7.34	7.49	8.03	8.76	9.7	10.84	11.11	11.24
28	7.11	7.25	7.60	8.23	9.07	10.14	11.34	11.67	11.83
29	7.0	7.17	7.72	8.43	9.39	10.57	11.85	12.23	12.43
30	6.89	7.08	7.84	8.63	9.70	11.01	12.35	12.79	13.02
31	6.78	7.0	7.95	8.83	10.02	11.45	12.85	13.35	13.62
32	6.66	6.91	8.07	9.04	10.33	11.89	13.36	13.91	14.21
33	6.55	6.82	8.19	9.24	10.65	12.32	13.86	14.47	14.81
34	6.44	6.74	8.30	9.44	10.96	12.76	14.37	15.03	15.4
35	6.33	6.65	8.42	9.64	11.28	13.2	14.87	15.59	16.0
36	6.22	6.57	8.53	9.85	11.59	13.64	15.38	16.15	16.59

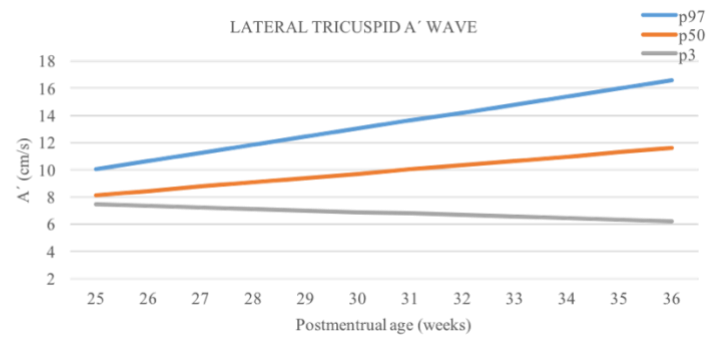
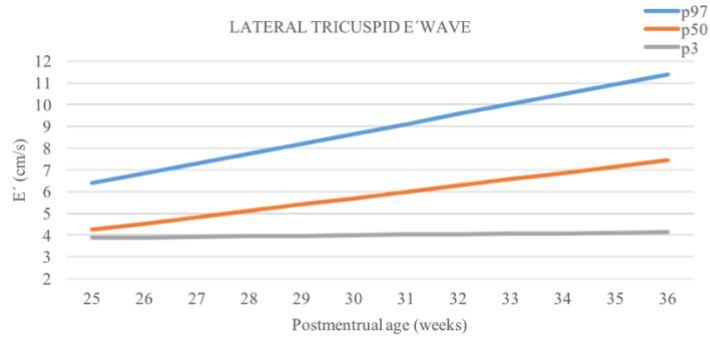


Figure 3. Percentiles of lateral tricuspid E' and A' in VLBWI by PMA.

PMA	TAPSE PERCENTILES IN VLBWI								
	3	5	10	25	50	75	90	95	97
25	0.45	0.46	0.46	0.47	0.51	0.55	0.60	0.61	0.61
26	0.48	0.48	0.49	0.51	0.56	0.61	0.66	0.67	0.68
27	0.50	0.51	0.52	0.55	0.61	0.66	0.72	0.74	0.75
28	0.53	0.54	0.55	0.6	0.66	0.72	0.78	0.80	0.82
29	0.56	0.57	0.58	0.64	0.71	0.78	0.84	0.87	0.89
30	0.58	0.6	0.61	0.68	0.75	0.83	0.90	0.93	0.96
31	0.61	0.63	0.65	0.72	0.8	0.89	0.96	0.99	1.03
32	0.63	0.65	0.68	0.76	0.85	0.95	1.02	1.06	1.1
33	0.66	0.68	0.71	0.81	0.9	1.01	1.09	1.12	1.17
34	0.69	0.71	0.74	0.85	0.95	1.06	1.15	1.19	1.24
35	0.71	0.74	0.77	0.89	0.99	1.12	1.21	1.25	1.31
36	0.74	0.77	0.80	0.93	1.04	1.18	1.27	1.31	1.38

PMA	S' PERCENTILES IN VLBWI								
	3	5	10	25	50	75	90	95	97
25	4.69	4.70	4.67	4.63	4.97	5.39	5.79	6.11	6.21
26	4.66	4.68	4.73	4.82	5.23	5.69	6.13	6.46	6.58
27	4.64	4.67	4.78	5.01	5.49	5.99	6.47	6.82	6.94
28	4.62	4.66	4.84	5.20	5.75	6.29	6.81	7.18	7.30
29	4.60	4.65	4.90	5.39	6.01	6.60	7.15	7.53	7.67
30	4.58	4.64	4.96	5.58	6.27	6.90	7.48	7.89	8.03
31	4.56	4.63	5.01	5.77	6.53	7.20	7.82	8.25	8.40
32	4.54	4.62	5.07	5.96	6.79	7.50	8.16	8.61	8.76
33	4.52	4.61	5.13	6.15	7.05	7.80	8.50	8.96	9.12
34	4.50	4.60	5.19	6.34	7.32	8.11	8.84	9.32	9.49
35	4.48	4.59	5.24	6.53	7.58	8.41	9.18	9.68	9.85
36	4.46	4.58	5.30	6.72	7.84	8.71	9.51	10.04	10.21

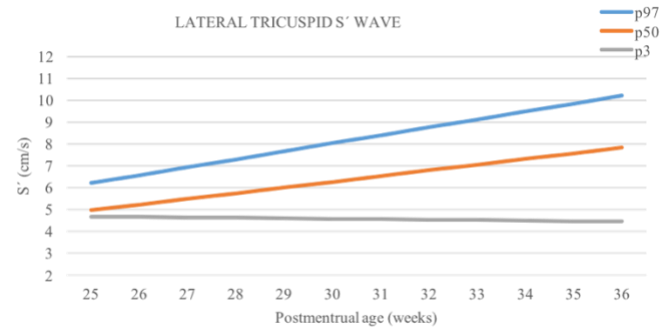
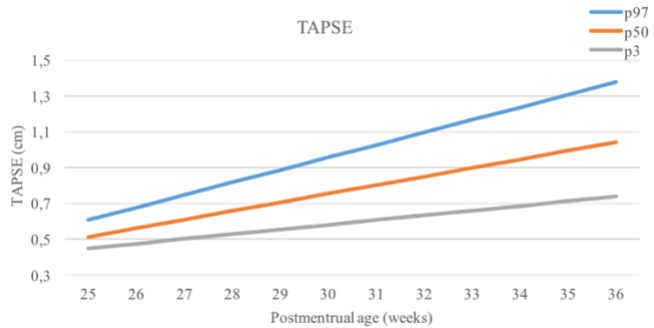


Figure 4. Percentiles of TAPSE and lateral tricuspid S' in VLBWI by PMA. TAPSE: Tricuspid annular plane systolic excursion . (S'): Lateral tricuspid systolic velocity by tissue doppler . PMA: postmenstrual age (weeks). The longitudinal study was performed excluding this first day of life TnEchos and related to the corrected age.

As TAPSE differed according to GA compared to PMA (0.83 (95% CI 0.78-0.88) vs 0.91 (95% CI 0.88-0.94); $p=0.002$), we predicted TAPSE with both GA and PMA, obtaining the equation $TAPSE(cm/s) = -0.36 - 0.03 \times GA + 0.06 \times PMA$ (R^2 Adj = 0.54, $p=0.0001$). Similarly, an estimation of the RV velocities and MPI measured by TDI is described in Table 3. The observed and predicted values of these are presented in the Table S2.

c) *BPD vs no-BPD group*

As previously mentioned, TAPSE and TDI-derived velocities were influenced by GA and PMA; therefore, we included both GA and PMA in the subsequent analysis.

We found a negative correlation between the plasma NTproBNP levels and TAPSE (Spearman's $Rho = -0.36$, $p=0.0001$), with similar results regarding diastolic velocities derived of TDI (data not shown).

In the multivariate study, echocardiography together with NTproBNP levels at 14 days of life demonstrated good diagnostic accuracy indices (Table 4). The model that included NTproBNP at 14 DOL, TAPSE, GA and PMA had an area under curve (AUC) of 0.988 (95% CI 0.97-1), a sensitivity (Se) of 68.57% and a specificity (Sp) of 97.51%. See Table 5 for more details regarding the two selected models. Both models are reliable with a loss of prediction (shrinkage) of 0.15% estimated for the model that includes TAPSE, NTproBNP at 14 DOL, GA and PMA and a shrinkage of 6.54% for the model including also E' and A' . Moreover, both models are consistent as shown by a mean pseudo R^2 of 0.68 and 0.75 respectively.

5. Discussion

This study has allowed us to describe normative data for the TAPSE and TDI velocities in VLBWIs and to show how myocardial maturation (measured by TnEcho and NTproBNP at 14 DOL) is different in VLBWIs that develop BPD compared to in those who do not develop BPD. We have shown how both birth GA and postnatal life impact TAPSE and TDI velocities and are important factors to consider when performing TnEcho in VLBWIs.

The myocardium of the VLBWI has different diastolic properties than that of the term newborn, with fewer contractile fibers, which is reflected in deficient passive ventricular filling and a more important contribution of atrial contraction (28). This results in a higher A' wave than E' wave, similar to what is found during fetal life (29). In addition, TAPSE and RV TDI velocities were lower in VLBWIs with lower GA, according to what was previously reported (22,30). Our measures were similar to those described by Murase et al. (31) although a complete comparison of our data with theirs is not possible since they don't report numeric data. Also partially similar but inferior to those described by Ciccone et al (32), they included preterm infants of greater gestational age . Moreover, we have also found, in accordance with the previous literature, a decrease in RV MPI-TDI over time (19).

Interestingly, as mentioned before, both GA and chronological age influence TnEcho parameters in VLBWIs. In children, TDI increases mostly

related to age but also to body surface and heart rate (33). Saleemi et al. (10) reported an increase in left ventricle TDI measures during the first month of life in preterm infants less than 32 weeks of GA. Murase et al. (19) evaluated the evolution of TDI measures in the first week of life in VLBWIs. Our study was conducted over a longer study period and on a higher number of TnECHO cases, with our patients followed weekly until 36 weeks of PMA. Di Maria et al. (6) found similar results when comparing TnEcho at 7 DOL and at 36 weeks of PMA, they observed how GA influences the results at 7 DOL but not at 36 weeks of PMA. TDI measures in VLBWIs at the term-corrected age seem to be higher than those in term newborns at 48 hours of life (21). Nevertheless, they found similar left ventricle function to that of term newborns after the transitional period (34). Eriksen et al. (35) described differences in late preterm TDI measures from the transitional period to the term-corrected age. Interestingly, normative TDI values in term newborns and in VLBWIs have been based on studies performed during the transitional period (26). Not only the chronology of the assessments make a difference in the compared studies but it is also important to remark that we excluded those preterm infants who were IUGR or had HSPDA or BPD when estimating the normative values while the referred studies use different inclusion criteria (31,19,21). This heterogeneity makes the values of TnEcho parameters not easy to compare.

There are only a few studies that explore TAPSE in VLBWIs. There is normative data on normal values of TAPSE in healthy babies and newborns adjusted for age and body surface area (7, 36), but data in VLBWIs are

lacking. We found similar results to those reported by Koestenberger et al. (22), who published TAPSE reference values in VLBWIs by GA in the first 48 hours of life. We have demonstrated how TAPSE values are influenced by GA and chronological age, and we report our results taking both into account, not only for TAPSE but also for the MPI-TDI and RV TDI velocities. We have provided easy-to-use percentile tables and figures that we think could be helpful when performing TnEcho in the NICU.

Myocardial function maturation in VLBWIs that develop BPD seems to be delayed. A previous study from our group showed how NTproBNP levels at 14 days of life were increased in those who developed BPD with an optimal cut-off value of 2264 pg/ml (AUC 0.93; Se 100%; and Sp 86%) (15). Adding biochemical and echocardiographic markers as soon as 14 DOL could help identify VLBWIs at a higher risk of developing BPD. A delay in the MPI decrease measured by a power Doppler has been reported (4,37). TAPSE values have been related to early pulmonary hypertension in VLBWIs (38), but the association with the later development of BPD has not been previously explored. When combining NTproBNP levels and TnEcho in the assessment of VLBWI cardiac function, we found that RV echocardiographic parameters, GA and PMA, when added to NTproBNP levels measured at 14 DOL, reach high diagnostic accuracy indices. The correlation of NTproBNP plasma levels with TDI has been previously explored in adults, children and, recently, in VLBWIs with and without PDA (39), showing a negative correlation between the NTproBNP plasma levels. Our study has similar results and show how TAPSE and NTproBNP plasma

levels are also associated. In adults, the natriuretic peptide combined with TDI is used in heart failure evaluations and when considering dyspnea in a differential diagnosis (40). In children, the combined biochemical plus echocardiographic cardiac evaluation could be useful to predict anthracycline-induced cardiotoxicity (41). In infants aged 6 to 12 months with BPD, BNP and echocardiography have been explored, with no significant differences (42). Behere et al. have observed that the increase in BNP and the dilatation of right cavities can predict the risk of pulmonary hypertension in infants with BPD; the authors did not observe consistent results with TAPSE or TDI (43). To our knowledge, this is the first study to evaluate NTproBNP levels, TAPSE values and RV TDI velocities in VLBWIs related to the development of BPD. Using both biochemical and echocardiographic biomarkers in the clinical settings could be suggested for the identification of VLBWI with a higher risk of developing BPD. This approach might help develop new therapeutic/prophylactic strategies in this high risk population. NTproBNP levels are easy to obtain from a routine blood sample and are available in a short period of time and, on the other hand, TnEcho could be performed in most NICUs, it is safe (44) and reproducible (27). This makes both techniques widely available and ready to use in routine clinical practice.

We have explored different predictive models with very close diagnostic accuracy indices. We suggest including TAPSE since it is an easy measurement in TnEcho and has good interobserver and intraobserver reproducibility and reliability (27). Acquiring TAPSE is easy and fast and

can be measured in noncollaborating patients and even with suboptimal images, making it perfect for use in VLBWIs. In addition, TAPSE is measured by M-mode, a conventional ultrasound mode that can be available with no need for expensive equipment. A modified TAPSE measured, subcostal TAPSE (S-TAPSE), has been suggested as an useful alternative in patients with an inadequately visualized four chambers view and a good correlation with TAPSE has been described in children and neonates (45).

Our study has several limitations that need to be addressed. While this study has a good sample size compared to those of other studies, a larger sample size, including patients born before 25 weeks of GA, would strengthen our results. Nevertheless, the obtained models have proven to have good internal and external validity, thus could be considered reliable and reproducible. In the BPD group, the existence of pulmonary hypertension has not been evaluated, and this factor could influence the results. To define normative values of echocardiographic parameters, a subpopulation of VLBWIs were selected, excluding those with BPD, with hemodynamically significant PDA or that were small of gestation age. Nevertheless, other exclusion criteria could be suggested, such as ventilatory support. A detailed description of the ventilatory parameters that each patient had while performing the TnEcho is lacking in our study but TnEcho was always performed on good respiratory condition with no major events happening as previously reported (27). However, ventilatory support has not been found to be correlated with TAPSE (45). As stated before we

would only perform the echocardiographic exams if the VLBWIs were stable, therefore none of them had hypotension or need for inotropic supports during a TnEcho. Thus, our results might not be extrapolated to VLBWIs with hemodynamic instability.

Our findings suggest that the myocardial function maturation of VLBWIs depends both on preterm birth itself and on early extrauterine life exposure. In considering GA and PMA when performing TnEcho in the VLBWI, we suggest that TnEcho paired with NTproBNP could be useful for cardiac assessment in this population and could help identify which of them are at a higher risk of BPD and would potentially benefit from preventive strategies.

Abbreviations: BPD: Bronchopulmonary dysplasia, VLBWIs: very-low-birth-weight infants, TnEcho: Targeted neonatal echocardiography, TDI: tissue Doppler imaging, PDA: patent ductus arteriosus, NTproBNP: N-terminal pro B type natriuretic peptide, GA: gestational age, PMA: postmenstrual age, RV: right ventricle, TAPSE: tricuspid annular plane systolic excursion, E': Early diastolic velocity, A': late diastolic velocity, S': systolic velocity, MPI-TDI: The myocardial performance index measured by TDI, DOL: days of life.

Conflict of Interest: The authors declare that the research was conducted in the absence of any commercial or financial relationships that could be construed as a potential conflict of interest.

Author Contributions

PM, PZ, IB and SL contributed conception and design of the study; PM and PZ organized the database; IB performed the statistical analysis; PM wrote the first draft of the manuscript; PM and IB wrote sections of the manuscript. All authors contributed to manuscript revision, read and approved the submitted version.

6. Reference

1. Jensen EA, Schmidt B. Epidemiology of bronchopulmonary dysplasia. *Birth Defects Res Part A Clin Mol Teratol* (2014) 100:145–157. doi:10.1002/bdra.23235
2. Carraro S, Filippone M, Da Dalt L, Ferraro V, Maretti M, Bressan S, et al. Bronchopulmonary dysplasia: the earliest and perhaps the longest lasting obstructive lung disease in humans. *Early Hum Dev* (2013) 89 Suppl 3:S3-5. doi:10.1016/j.earlhumdev.2013.07.015
3. König K, Guy KJ, Nold-Petry CA, Barfield CP, Walsh G, Drew SM, et al. BNP, troponin I, and YKL-40 as screening markers in extremely preterm infants at risk for pulmonary hypertension associated with bronchopulmonary dysplasia. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* (2016) 311:L1076–L1081. doi:10.1152/ajplung.00344.2016
4. Czernik C, Rhode S, Metze B, Schmalisch G, Bühner C. Persistently elevated right ventricular index of myocardial performance in preterm infants with incipient bronchopulmonary dysplasia. *PLoS One* (2012) 7: doi:10.1371/journal.pone.0038352

5. Mertens L, Seri I, Marek J, Arlettaz R, Barker P, McNamara P, et al. Targeted neonatal echocardiography in the neonatal intensive care unit: Practice guidelines and recommendations for training. *Eur J Echocardiogr* (2011) 12:715–736. doi:10.1093/ejechocard/jer181

6. Di Maria M V, Younoszai AK, Sontag MK, Miller JI, Poindexter BB, Ingram DA, et al. Maturation Changes in Diastolic Longitudinal Myocardial Velocity in Preterm Infants. *J Am Soc Echocardiogr* (2015) 28:1045–52. doi:10.1016/j.echo.2015.04.016

7. Koestenberger M, Ravekes W, Everett AD, Stueger HP, Heinzl B, Gamillscheg A, et al. Right ventricular function in infants, children and adolescents: reference values of the tricuspid annular plane systolic excursion (TAPSE) in 640 healthy patients and calculation of z score values. *J Am Soc Echocardiogr* (2009) 22:715–9. doi:10.1016/j.echo.2009.03.026

8. Jain A, Mohamed A, El-Khuffash A, Connelly KA, Dallaire F, Jankov RP, et al. A comprehensive echocardiographic protocol for assessing neonatal right ventricular dimensions and function in the transitional period: Normative data and z scores. *J Am Soc Echocardiogr* (2014) 27:1293–1304. doi:10.1016/j.echo.2014.08.018

9. Eriksen BH, Nestaas E, Hole T, Liestol K, Stoylen A, Fugelseth D, et al. Myocardial function in term and preterm infants. Influence of heart size, gestational age and postnatal maturation. *Early Hum Dev* (2014) 90:359–364. doi:10.1016/j.earlhumdev.2014.04.010

10. Saleemi MSH, El-Khuffash A, Franklin O, Corcoran JD. Serial changes in myocardial function in preterm infants over a four week period: The effect of

gestational age at birth. *Early Hum Dev* (2014) 90:349–352.
doi:<http://dx.doi.org/10.1016/j.earlhumdev.2014.04.012>

11. König K, Guy KJ, Walsh G, Drew SM, Barfield CP. Association of BNP, NTproBNP, and early postnatal pulmonary hypertension in very preterm infants. *Pediatr Pulmonol* (2016) 51:820–4. doi:10.1002/ppul.23391

12. Harris SL, More K, Dixon B, Troughton R, Pemberton C, Horwood J, et al. Factors affecting N-terminal pro-B-type natriuretic peptide levels in preterm infants and use in determination of haemodynamic significance of patent ductus arteriosus. *Eur J Pediatr* (2018) 177:521–532. doi:10.1007/s00431-018-3089-y

13. Montgomery AM, Bazy-Asaad A, Asnes JD, Bizzarro MJ, Ehrenkranz RA, Weismann CG. Biochemical Screening for Pulmonary Hypertension in Preterm Infants with Bronchopulmonary Dysplasia. *Neonatology* (2016) 109:190–4. doi:10.1159/000442043

14. Dasgupta S, Aly AM, Malloy MH, Okorodudu AO, Jain SK. NTproBNP as a surrogate biomarker for early screening of pulmonary hypertension in preterm infants with bronchopulmonary dysplasia. *J Perinatol* (2018) 38:1252–1257. doi:10.1038/s41372-018-0164-1

15. Méndez-Abad P, Zafra-Rodríguez P, Lubián-López S, Benavente-Fernández I. NTproBNP is a useful early biomarker of bronchopulmonary dysplasia in very low birth weight infants. *Eur J Pediatr* (2019) 178:755–761. doi:10.1007/s00431-019-03347-2

16. Joseph L, Nir A, Hammerman C, Goldberg S, Ben Shalom E, Picard E. N-terminal pro-B-type Natriuretic Peptide as a Marker of Bronchopulmonary Dysplasia

in Premature Infants. *Am J Perinatol* (2010) 27:381–386. doi:10.1055/s-0029-1243312

17. Kalra VK, Aggarwal S, Arora P, Natarajan G. B-type natriuretic peptide levels in preterm neonates with bronchopulmonary dysplasia: A marker of severity? *Pediatr Pulmonol* (2014) 49:1106–1111. doi:10.1002/ppul.22942

18. Murase M, Ishida A, Morisawa T. Left and Right Ventricular Myocardial Performance Index (Tei Index) in Very-Low-Birth-Weight Infants. *Pediatr Cardiol* (2009) 30:928–935. doi:10.1007/s00246-009-9464-8

19. Murase M. Assessing ventricular function in preterm infants using tissue Doppler imaging. *Expert Rev Med Devices* (2016) 13:325–338. doi:10.1586/17434440.2016.1153966

20. Koestenberger M, Nagel B, Ravekes W, Gamillscheg A, Pichler G, Avian A, Heinzl B, Binder C, Cvirn G, Urlesberger B. Right Ventricular Performance in Preterm and Term Neonates: Reference Values of the Tricuspid Annular Peak Systolic Velocity Measured by Tissue Doppler Imaging. *Neonatology* (2013) 103:281–286. doi:10.1159/000348521

21. Breatnach CR, EL-Khuffash A, James A, McCallion N, Franklin O. Serial measures of cardiac performance using tissue Doppler imaging velocity in preterm infants < 29 weeks gestations. *Early Hum Dev* (2017) 108:33–39. doi:10.1016/j.earlhumdev.2017.03.012

22. Koestenberger M, Nagel B, Ravekes W, Urlesberger B, Raith W, Avian A, et al. Systolic Right Ventricular Function in Preterm and Term Neonates: Reference Values of the Tricuspid Annular Plane Systolic Excursion (TAPSE) in 258 Patients

and Calculation of Z-Score Values. *Neonatology* (2011) 100:85–92.
doi:10.1159/000322006

23. Helfer S, Schmitz L, Bühner C, Czernik C. Tissue Doppler-Derived Strain and Strain Rate during the First 28 Days of Life in Very Low Birth Weight Infants. *Echocardiography* (2014) 31:765–772. doi:10.1111/echo.12463

24. Faienza MF, Brunetti G, Delvecchio M, Zito A, de Palma FD, Cortese F, Nitti A, Massari E, Gesualdo M, Ricci G, et al. Vascular function and myocardial performance indices in children born small for gestational age. *Circ J* (2016) 80:958–963. doi:10.1253/circj.CJ-15-1038

25. JOBE AH, BANCALARI E. Bronchopulmonary Dysplasia. *Am J Respir Crit Care Med* (2001) 163:1723–1729. doi:10.1164/ajrccm.163.7.2011060

26. Nestaas E, Schubert U, de Boode WP, EL-Khuffash A. Tissue Doppler velocity imaging and event timings in neonates: a guide to image acquisition, measurement, interpretation, and reference values. *Pediatr Res* (2018) 84:18–29. doi:10.1038/s41390-018-0079-8

27. Méndez-Abad P, Zafra-Rodríguez P, Lubián-López S, Benavente-Fernández I. Reproducibility of the assessment of myocardial function through tissue Doppler imaging in very low birth weight infants. *Echocardiography* (2019)1–8. doi:10.1111/echo.14348

28. Alt H, Karaarslan S, Karata Z, Alp H, Fatih Ş, Baysal T. Evaluation of cardiac functions in term small for gestational age newborns with mild growth retardation : A serial conventional and tissue Doppler imaging echocardiographic study. *Early*

Hum Dev (2012) 88:757–764.
doi:<https://doi.org/10.1016/j.earlhumdev.2012.04.003>

29. Harada K, Tsuda A, Orino T, Tanaka T, Takada G. Tissue Doppler imaging in the normal fetus. *Int J Cardiol* (1999) 71:227–34.

30. Saleemi MS, Bruton K, El-Khuffash A, Kirkham C, Franklin O, Corcoran JD. Myocardial assessment using tissue doppler imaging in preterm very low-birth weight infants before and after red blood cell transfusion. *J Perinatol* (2013) 33:681–6. doi:10.1038/jp.2013.39

31. Murase M, Morisawa T, Ishida A. Serial assessment of left-ventricular function using tissue Doppler imaging in premature infants within 7 days of life. *Pediatr Cardiol* (2013) 34:1491–1498. doi:10.1007/s00246-013-0675-7

32. Ciccone MM, Scicchitano P, Zito A, Gesualdo M, Sassara M, Calderoni G, et al. Different functional cardiac characteristics observed in term/preterm neonates by echocardiography and tissue doppler imaging. *Early Hum Dev* (2011) 87:555–8. doi:10.1016/j.earlhumdev.2011.04.012

33. Eidem BW, McMahon CJ, Cohen RR, Wu J, Finkelshteyn I, Kovalchin JP, et al. Impact of cardiac growth on doppler tissue imaging velocities: A study in healthy children. *J Am Soc Echocardiogr* (2004) 17:212–221. doi:10.1016/j.echo.2003.12.005

34. Bokinić R, Własienko P, Szymkiewicz-Dangel J, Borszewska-Kornacka MK. Echocardiographic analysis of left ventricular function in term and preterm neonates at week 40 of postconceptional life. *Kardiol Pol* (2014) doi:10.5603/KP.a2019.0040

35. Eriksen BH, Nestaas E, Hole T, Liestøl K, Støylen A, Fugelseth D. Myocardial function in premature infants: a longitudinal observational study. *BMJ Open* (2013) 3:e002441. doi:10.1136/bmjopen-2012-002441
36. Núñez-Gil IJ, Rubio MD, Cartón AJ, López-Romero P, Deiros L, García-Guereta L, et al. Determinación de valores normalizados del desplazamiento sistólico del plano del anillo tricuspídeo (TAPSE) en 405 niños y adolescentes españoles. *Rev Española Cardiol* (2011) 64:674–680. doi:10.1016/j.recesp.2011.04.006
37. Bokiniec R, Własienko P, Borszewska-Kornacka M, Szymkiewicz-Dangel J. Echocardiographic evaluation of right ventricular function in preterm infants with bronchopulmonary dysplasia. *Echocardiography* (2017) 34:577–586. doi:10.1111/echo.13489
38. Seo YH, Choi HJ. Clinical Utility of Echocardiography for Early and Late Pulmonary Hypertension in Preterm Infants: Relation with Bronchopulmonary Dysplasia. *J Cardiovasc Ultrasound* (2017) 25:124–130. doi:10.4250/jcu.2017.25.4.124
39. Zafra-Rodríguez P, Méndez-Abad P, Lubián-López SP, Benavente-Fernández I. NT-proBNP as an Early Marker of Diastolic Ventricular Dysfunction in Very-Low-Birth-Weight Infants. *Pediatr Cardiol* (2019) doi:10.1007/s00246-019-02125-z
40. Dini FL, Bajraktari G, Zara C, Mumoli N, Rosa GM. “Optimizing Management of Heart Failure by Using Echo and Natriuretic Peptides in the Outpatient Unit,” in *Advances in experimental medicine and biology*, 145–159. doi:10.1007/5584_2017_137

41. Sherief LM, Kamal AG, Khalek EA, Kamal NM, Soliman AAA, Esh AM. Biomarkers and early detection of late onset anthracycline-induced cardiotoxicity in children. *Hematology* (2012) 17:151–156. doi:10.1179/102453312X13376952196412
42. Akcan AB, Kardelen F, Oygucu SE, Kocabas A, Ozel D, Akbas H, et al. The efficacy of cardiac findings in assessing the outcome in preterms with bronchopulmonary dysplasia. *Indian J Pediatr* (2013) 80:896–902.
43. Behere S, Alapati D, McCulloch MA. Screening Echocardiography and Brain Natriuretic Peptide Levels Predict Late Pulmonary Hypertension in Infants with Bronchopulmonary Dysplasia. *Pediatr Cardiol* (2019) doi:10.1007/s00246-019-02100-8
44. Noori S, Seri I. Does targeted neonatal echocardiography affect hemodynamics and cerebral oxygenation in extremely preterm infants? *J Perinatol* (2014) 34:847–849. doi:10.1038/jp.2014.127
45. Kurath-Koller S, Avian A, Cantinotti M, Burmas A, Grangl G, Schweintzger S, Gamillscheg A, Koestenberger M. Normal Pediatric Values of the Subcostal Tricuspid Annular Plane Systolic Excursion (S-TAPSE) and Its Value in Pediatric Pulmonary Hypertension. *Can J Cardiol* (2019) 35:899–906. doi:10.1016/j.cjca.2019.01.019
46. Sehgal A, Malikiwi A, Paul E, Tan K, Menahem S. Right Ventricular Function in Infants with Bronchopulmonary Dysplasia: Association with Respiratory Sequelae. *Neonatology* (2016) 109:289–296. doi:10.1159/0004429

Datasets are available on request: The raw data supporting the conclusions of this manuscript will be made available by the authors, without undue reservation, to any qualified researcher.

Table 1. Perinatal variables in no-BPD and BPD groups.

	Non-BPD (n=86)	BPD (n=15)	Total (n=101)	p
GA	29.13± 1.79	27.27± 1.3	29 (25-32)	0.0002*
Weight (g)	1200 (600-1680)	850(580-1400)	1150 (580-1680)	0.0001*
Sex, male	45 (52.33%)	11 (72.3%)	56 (55.45 %)	0.13
SGA	9 (10.47%)	4 (26.67%)	13 (12.87%)	0.084
Apgar 5	8(4-10)	7(4-8)	7 (4-10)	0.002*
CRIB	1(0-7)	5(1-12)	1 (0-12)	0.0001*
Chorioamnionitis	12 (13.95%)	4 (26.67%)	16 (15.84%)	0.2
Prenatal steroids (≥1dose)	72 (83.72%)	14(93.33%)	86 (85.15%)	0.33
Cesarean section	72 (83.72%)	12 (80%)	84 (83.17%)	0.72
Early onset sepsis	1(1.16%)	0	1 (0.99%)	0.67
Late onset sepsis	12 (13.95%)	5 (33.33%)	17 (16.83%)	0.064
Hyaline membrane disease	51 (59.3%)	13 (86.67%)	64 (63.37%)	0.04
Mechanical ventilation	53 (61.63%)	14 (93.33%)	67 (67.6%)	0.016*
Days of mechanical ventilation	3 (0-39)	40 (0-173)	14,16 ± 29,87	0.0001*
Postnatal steroids	1 (1.16%)	3 (20%)	4(3.96%)	0.001
iNO	4 (4.65%)	2 (13.33%)	6 (5.94)	0.189

PDA	37 (43.02%)	12 (80%)	49 (48.5%)	0.011*
Severe IVH	2 (2.33%)	1 (6.67%)	3 (2.97%)	0.39
White matter injury	2(2.33%)	1(6.67%)	3 (2.97%)	0.39
Severe ROP	7(8.14)	5 (33.33)	12 (%)	0.016*
NEC	3 (3.49%)	0	3 (3.49%)	1.00

GA: Gestational age (weeks). BPD: bronchopulmonary dysplasia. SGA: small for gestational age. iNO: inhaled nitric oxide. PDA: patent ductus arteriosus. Severe IVH: Grade III intraventricular hemorrhage or parenchymal hemorrhagic infarction. Severe ROP: retinopathy of prematurity ≥ grade 2. NEC: Necrotizing enterocolitis . p: Statistical significance (<0.05) between both groups.

Table 2 Perinatal variables in the “healthy VLBWI” group.

	25-27+6 GA(n=9)	28-30+6 GA(n=39)	31-32 GA(n=15)	Total (n=63)
GA	25.78± 0.83	29.03± 0.74	31.27± 0.59	29.10± 1.80
Weight (g)	900 (600-1300)	1200(950-1570)	1375(1215-1680)	1220(600-1680)
Sex, male	4(44.4%)	22 (56.41%)	10 (66.67%)	36 (57.14%)
Apgar 5	7(4-8)	8(4-10)	8(6-10)	8(4-10)
CRIB	2(1-7)	1(0-6)	0(0-1)	1(0-7)
Chorioamnionitis	1 (11%)	6 (15%)	3 (20%)	10 (16%)
Prenatal steroids (≥1dose)	8 (89%)	31 (80%)	14 (93%)	52
Cesarean	7 (77%)	30 (76,9%)	12 (80%)	49 (78%)
Early sepsis onset	0	0	0	0
Late sepsis onset	3 (33%)	4 (10%)	1 (6,6%)	8 (12,4%)

Hyaline membrane disease		6 (66.67%)	27 (69.23%)	3 (20%)	36 (57.14%)
Mechanical ventilation		8 (88.89%)	26 (66.67%)	3 (20%)	37 (58.73%)
Days mechanical ventilation	of	14.33± 13.14	5.79± 7.87	0.87± 1.81	5.84± 8.80
Postnatal steroids		0	1 (2.56)	0	1 (1.59%)
iNO		1 (11.11%)	2 (5.13%)	0	3 (4.76%)
Mild BPD		5 (55.5%)	10 (25.6%)	0	15 (23.8%)
Severe IVH		1 (11%)	1 (2.5%)	0	2 (3.1%)
White matter injury		1(11%)	1(2.5%)	0	2(3.1%)
Severe ROP		1(11%)	0	0	1 (6.2%)
NEC		1(11%)	0	0	1 (1.5%)

GA: Gestational age (weeks). iNO: inhaled nitric oxide. BPD: bronchopulmonary dysplasia. Severe IVH: Grade III intraventricular hemorrhage or parenchymal hemorrhagic infarction. Severe ROP: retinopathy of prematurity \geq grade 2. NEC: Necrotizing enterocolitis.

Table 3. Linear regression equations of the right ventricle TnEcho parameters and TAPSE by gestational age and postmenstrual age

predicted TAPSE= -0.359 -0.030 GA +0.065 PMA
predicted E' = -1.055 -0.158GA + 0.375PMA
predicted A' = 3.110 -0.228 GA+ 0.434PMA
predicted S' = 2.446 -0.1921GA + 0.307 PMA

TAPSE: tricuspid annular plane systolic excursion. GA: Gestational age (weeks). PMA: postmenstrual age (weeks). E': early diastolic velocity. A': late diastolic velocity. S': systolic velocity.

Table 4. Goodness of fit parameters of different BPD predictive models.

Included variables*	AUC	Se	Sp	AIC	BIC
proBNP14	0.976	60.0	99.03	72.3	79.1
proBNP14 + TAPSE	0.988	68.57	97.51	51.1	68.1
proBNP14 + E´	0.984	75.0	97.04	51	68
proBNP14 +A´	0.99	80.56	97.04	49.3	66.3
proBNP14 + TAPSE + E´	0.99	81.82	97.98	50.3	70.7
proBNP14 + TAPSE +A´	0.99	84.85	98.48	50.2	70.6
proBNP14 +TAPSE + E´+A´	0.99	90.91	98.99	44.1	67.9

proBNP14: logarithmic of NTproBNP at 14 days of life. TAPSE: tricuspid annular plane systolic excursion. E´: early diastolic velocity. A´: late diastolic velocity. AUC: area under the curve. Se: sensibility. Sp: specificity. AIC: Akaike information criterion. BIC: Bayesian information criterion. *Gestational age and postmenstrual age had been included in the predictive models.

Table 5. Parameters of the selected BPD predictive models

	Coefficient(CI95%)	p	Coefficient (CI 95%)	p
TAPSE	-5.74 (-10.95- -0.52)	0.031	-6.68 (-13-14- -0.23)	0.042
proBNP14	7.26 (3.74-10.79)	0.0001	10.82 (5.05-16.58)	0.0001
GA	-1.26 (-1.95- -0.58)	0.0001	-1.60 (-2.49- -0.71)	0.0001
PMA	0.38 (0.01-0.75)	0.045	0.31 (-0.12 -0.75)	0.16
E´			0.76 (-0.08-1.61)	0.075
A´			-0.64 (-1.20- -0.087)	0.023
Multilevel mixed-effects logistic regression: Log Likelihood= -12.12 Wald			Multilevel mixed-effects logistic regression: Log Likelihood= -8.67 Wald Chi2 (6)=	

Chi2 (4)= 223.41; p=0.001; Covar (cc)= 1.71e-24	217.15 p=0.001; Covar (cc)= 3.89e-25
External validation: Shrinkage = 0.15%	External validation: Shrinkage = 6.54%
Internal validation: Cross-validation: mean pseudo R2=0.68	Internal validation: Cross-validation:: mean pseudo R2= 0.75

TAPSE: tricuspid annular plane systolic excursion. proBNP14: logarithmic of NTproBNP at 14 days of life. GA: gestational age. PMA: Postmenstrual age. E': early diastolic velocity. A': late diastolic velocity. Covar: covariance

VII. DISCUSIÓN

Para intentar probar nuestra hipótesis, diseñamos un estudio observacional prospectivo de RNPT menores de 32 SG y 1500 g de peso ingresados en nuestra unidad durante un periodo de dos años (enero 2015-enero 2017). Realizamos un seguimiento de estos RNPTMBP desde un punto de vista cardiorrespiratorio, analizando cómo variaba la maduración del miocardio del RNPT en relación al desarrollo o no de DBP, tanto a nivel bioquímico, utilizando el NTproBNP, como a través de la ecocardiografía realizada en la misma unidad a pie de incubadora por dos neonatólogas entrenadas.

Elegimos el NTproBNP plasmático como marcador bioquímico porque es una determinación bioquímica accesible en nuestra práctica diaria, podemos determinarlo con el suero sobrante de una analítica de rutina, su transporte y procesamiento son fáciles y los resultados están disponibles en un corto periodo de tiempo. También consideramos que sería una prueba fiable, ya que se ha comprobado una buena reproducibilidad siempre que se utilicen los mismos laboratorios y métodos de análisis ²²³. La evidencia actual lo señala como un biomarcador útil en el diagnóstico y seguimiento de los RNPT con DBP ^{166,207}. Los estudios que lo exploran como biomarcador precoz de DBP aún son escasos ^{209,210,224}, lo que hacía atractivo su estudio seriado en nuestra población de RNPT.

La ecocardiografía como prueba de imagen tiene la ventaja de su inocuidad y su disponibilidad en la UCIN. Ha comprobado ser una técnica segura para su uso en RNPTMBP, siempre que se realice con cuidado y

por neonatólogos entrenados. No altera de manera significativa la presión arterial ni la frecuencia cardíaca o saturación de oxígeno ²²⁵, además de no influir en la saturación regional cerebral de oxígeno ²²⁶. Para minimizar el disconfort durante la exploración ecográfica se utilizaban medidas no farmacológicas como la contención y la succión no nutritiva, se hacía coincidir con el resto de cuidados de enfermería y solo se realizaba si el RNPT estaba suficientemente estable.

El interés en aplicar modalidades ecocardiográficas emergentes al estudio del RNPT está creciendo, pero aún son pocos los estudios sobre la reproducibilidad del TDI entre los recién nacidos, especialmente en RNPTMBP ^{227,228}. La comprensión de la variabilidad intraobservador e interobservador debe ser un prerrequisito para la validez de un test, particularmente cuando la medida es usada para la evaluación seriada o la toma de decisiones clínicas ²²⁹. Por tanto, para poder utilizar la ecocardiografía, el primer paso fue analizar si se trataba de un método fiable. En nuestro conocimiento no existía ningún estudio en RNPT que valorara, no sólo la concordancia en la realización de mediciones repetidas de una imagen ecocardiográfica (variabilidad intra e interobservador), sino también la reproducibilidad en la adquisición de las imágenes (variabilidad intraoperador). Realizar una ecocardiografía en un RNPTMBP es técnicamente más complejo debido al pequeño tamaño de la ventana ecográfica y la mayor frecuencia cardíaca, a esto se suma la dificultad que supone el movimiento ya que se realiza en pacientes no sedados. En

aquellos RNPT con pulmones hiperdistendidos o enfisematosos se añadiría la dificultad técnica ocasionada por el artefacto gaseoso.

Diseñamos un estudio de reproducibilidad exhaustivo donde encontramos muy buena concordancia intraobservador e interobservador tanto en los parámetros valorados por TDI como TAPSE (Tabla 1). Las ondas E', A' y S' medidas mediante TDI fueron altamente reproducibles. Sin embargo, el MPI-TDI fue más variable, con regular-buena nivel de acuerdo intraoperador ²³⁰.

Tabla 3. Interpretación de diferentes métodos para el estudio de la reproducibilidad.

ICC	Acuerdo muy pobre: <0,4	Acuerdo pobre: 0,4-0,6	Acuerdo bueno: 0,6-0,75		Acuerdo excelente >0,75
COV (%)	A menor COV menor variabilidad				
PABAK	Acuerdo leve: 0,01-0,2	Acuerdo Justo: 0,21-0,4	Acuerdo moderado : 0,41-0,6	Acuerdo bueno: 0,61-0,8	Acuerdo casi perfecto 0,81-0,99

ICC: coeficiente de correlación intraclass de acuerdo. COV: coeficiente de variación. PABAK: índice kappa ajustado por prevalencia y sesgo

Para un análisis exhaustivo de la reproducibilidad, se utilizaron cuatro métodos diferentes: el coeficiente de correlación intraclass de acuerdo (ICC), el análisis de Bland-Altman (BA), el coeficiente de variación (COV) y índice kappa ajustado por prevalencia y sesgo (PABAK). Esto nos

ha permitido realizar un análisis completo, ya que cada método tiene sus fortalezas y debilidades. Mientras el ICC es más fácil de interpretar, ocasionalmente puede ser engañoso ya que está influido por la variancia de la variable. De este modo existe mayor ICC cuando la variancia entre sujetos de la población es mayor y viceversa, pudiendo resultar un ICC con reproducibilidad falsamente pobre en variables cuya variancia entre los sujetos a estudio sea pequeña. El cálculo de los límites del acuerdo mediante el análisis BA no está influido por la variancia y da una información muy completa; sin embargo, su interpretación puede resultar más compleja ya que los resultados suelen expresarse de forma gráfica y en las unidades específicas de las mediciones que se están evaluando, dificultando la comparación entre distintas variables. Por otro lado, el COV permite una fácil comparación entre diferentes parámetros, ya que los resultados se expresan como porcentaje y son independientes de las unidades. La realización del PABAK nos ha permitido valorar no sólo la concordancia de acuerdo sino la reproducibilidad a la hora de categorizar en normal o patológico cada uno de los valores.

Jain et al ²²⁸, definen valores de normalidad en RN a término tanto de parámetros obtenidos por modalidades convencionales como con TDI, y realizan una valoración de la reproducibilidad. El-Khuffash et al. analizan la reproducibilidad del TDI en RNPT ²²⁷. Ambos autores encuentran una concordancia excelente intraobservador con resultados similares a los de nuestro estudio. Al igual que ellos, hemos encontrado un nivel de acuerdo bueno entre observadores para la E' tricuspídea.

Los resultados de MPI-TDI presentan mayor variabilidad que la que presentan las velocidades TDI por separado. Esto ya ha sido descrito por otros autores en el RN a término ²³¹ y podría ser consecuencia de la mayor subjetividad a la hora de definir el inicio y fin de cada onda mediante TDI, modificándose de este modo los tiempos “a” y “b” y el resultado final de la ecuación $((a-b) / b)$ según los observadores.

Entre los parámetros de función miocárdica derecha, el TAPSE es el que presenta mejor concordancia, con ICC casi perfectos en las medidas llevadas a cabo por ambos investigadores; además, esta concordancia se mantiene para estudios ecocardiográficos diferentes (variabilidad intraoperador). Esta reproducibilidad ha sido previamente estudiada en el RN a término ²²⁸, obteniéndose ICC similares pero mejor COV (3,4% vs 18,7-16,3% en nuestra serie), que podría ser explicado por el hecho de que nuestra población está compuesta exclusivamente por RNPT. Si comparamos con estudios llevados a cabo íntegramente en población de RNPT²⁰⁵, encontramos ICC similares tanto para la variabilidad intraobservador como para la interobservador.

Además de analizar la concordancia entre los observadores hemos analizado la concordancia en la adquisición de las imágenes o variabilidad intraoperador. A nuestro entender este es el primer estudio que evalúa la reproducibilidad en la realización de ecocardiografías en RNPT. Para la práctica clínica es fundamental, pues permitiría que operadores entrenados pudieran obtener imágenes comparables que permitan

estimaciones fiables para su aplicación en la toma de decisiones clínicas. La variabilidad intraoperador ha sido estudiada en experimentación ²²⁹ y en adultos ^{232,233}, obteniéndose buena concordancia en las medidas de las velocidades obtenidas mediante TDI entre operadores, con resultados mejores que los de nuestro estudio probablemente debido a la mayor dificultad de adquirir imágenes en el RNPT. De manera global existe una mayor variabilidad cuando se analiza la concordancia intraoperador con respecto a la intraobservador, lo cual puede ser explicado, además de por la variabilidad en la adquisición de la imagen, por la propia variabilidad biológica entre dos ecografías y la variabilidad en la medida. El hecho de encontrar peor concordancia intraoperador en aquellos parámetros con peor concordancia intra e interobservador pone de manifiesto la necesidad de seguir las recomendaciones en la realización de las ecocardiografías ²³⁴ y la importancia de un adecuado entrenamiento de los operadores.

Para determinar la relevancia clínica de las diferencias interobservador e intraoperador, se clasificaron los resultados de cada uno de los parámetros en normal o patológico basándonos en los datos de normalidad existentes en la bibliografía a la fecha de estudio ^{231,235,236}, y se realizó el índice PABAK. No hemos encontrado otros estudios que lo analicen para TDI en este tipo de población. Nosotros presentamos un acuerdo sustancial para todas las medidas en relación a la variabilidad interobservador. En cuanto a la variabilidad intraoperador el acuerdo es moderado en la mayoría de las medidas para ambos observadores,

destacando de nuevo la menor concordancia en la medida de la E' tricuspídea.

Concluimos que estas nuevas técnicas pueden ser utilizadas por los neonatólogos siempre que se lleve a cabo el entrenamiento adecuado y se sigan las guías para obtener imágenes ecocardiográficas estandarizadas de calidad adecuada con las que obtener mediciones fiables.

Una vez analizada la idoneidad de los biomarcadores que íbamos a utilizar, se realizó un estudio seriado dónde se determinaba NTproBNP y se realizaban ecocardiografías el primer día de vida, al tercer día y semanalmente hasta las 36 SEC. El fin de realizar el estudio de manera seriada fue analizar la evolución temporal de cada uno de los parámetros y detectar si alguno se modificaba precozmente en aquellos RNPTMBP que desarrollarían DBP.

Observamos que aquellos RNPTMBP que desarrollan DBP presentan niveles más elevados de NTproBNP desde los 14 días de vida. A esta edad el punto de corte empírico óptimo de NTproBNP es de 2.264 pg/mL, con excelentes sensibilidad y especificidad ²³⁷ .

Se han relacionado cifras elevadas de NTproBNP con la existencia de DAP, especialmente en aquellos con mayor repercusión hemodinámica ^{162,163}. Al ser más prevalente el antecedente de DAP en el grupo de RNPTMBP con DBP, analizamos si la presencia de HsDAP es un factor de

confusión respecto a cifras elevadas de NTproBNP. Hemos comprobado que el aumento de NTproBNP a los 14 días de vida en los RNPTMBP con DBP es independiente de tener HsDAP. Nuestros resultados están en consonancia con los obtenidos en el estudio retrospectivo de Montaner et al. ²⁰⁹ donde observan un mayor riesgo de DBP o muerte en aquellos con niveles elevados de NTproBNP a las 48-72 horas de vida, independientemente del HsDAP. Sellmer et al. ²¹⁰ encontraron que la asociación entre NTproBNP elevado al tercer día y DBP, aunque independiente del DAP, se hacía aún mayor en aquellos con DAP. Rodríguez-Blanco et al. ²¹³ observaron como la coexistencia de un HsDAP en los primeros 5 días de vida era un factor de confusión en la relación del NTproBNP con la DBP futura, no así entre los 5 y 10 días de vida.

Aunque hay estudios que muestran que el NTproBNP de RNPTMBP determinado a las 12 horas de vida es un buen marcador de función miocárdica ²³⁸, en otros los niveles de NTproBNP en las primeras 72 horas de vida en RNPT no se correlacionaron con el gasto cardiaco o la fracción de acortamiento ²¹¹. En nuestro estudio, no encontramos diferencias significativas en los niveles de NTproBNP obtenidos en los días 1, 3 y 7 entre los grupos DBP y no DBP. Lin Zhou et al. ²²⁴, en cambio, ha referido la utilidad del NTproBNP determinado en las primeras 24 horas de vida para predecir DBP. La disparidad de los resultados con respecto a los niveles de NTproBNP en los primeros días de vida podría explicarse en

parte por los rápidos cambios fisiológicos que acontecen en la transición de la circulación fetal a la neonatal ^{147,148}.

Pocos estudios previos han investigado la utilidad del NTproBNP como predictor del desarrollo de DBP más allá de las primeras 72 horas de vida (Tabla 2). Montgomery et al ¹⁶⁵ han observado cómo un mayor NTproBNP a las 36 SEC predice la existencia de HTP en pacientes con DBP, y recientemente Dasgupta et al. ²³⁹ han estudiado la relación del NTproBNP con DBP e HTP a las 28 SEC. Ellos encuentran una buena correlación de las cifras de NTproBNP con el desarrollo de DBP con y sin HTP. Sin embargo, analizar el NTproBNP según SEC en vez de por edad cronológica podría hacer más difícil la reproducibilidad de estos resultados al incluir a RNPTMBP con distintos días de vida. El NTproBNP tiene un aumento en las primeras 72 horas de vida tras las cuales tiende a un descenso progresivo ^{148,240}, mucho más lento en los RNPTMBP que desarrollarán DBP. Esta disminución de acuerdo con la edad cronológica sugiere que las mediciones de los niveles de NTproBNP por días de vida pueden ser un mejor enfoque que las SEC. Por otro lado, la definición ecocardiográfica de HTP en RNPTMBP tiene sus limitaciones pues menos del 30% tendrá IT medible y los criterios subjetivos (hipertrofia de ventrículo derecho y aplanamiento de septo interventricular) tienen mucha variabilidad interobservador ⁷⁵; ésto podría influir en la clasificación de los RNPTMBP en los grupos de DBP con y sin HTP y dificultar la reproducibilidad de los resultados. El objetivo de nuestro estudio ha sido identificar el momento más precoz en el que el NTproBNP puede servir de

marcador de DBP independientemente del desarrollo de HTP, por lo que no hemos tenido en cuenta este dato.

Harris et al. ¹⁶² afirman que determinar el NTproBNP en el día 10 de vida era útil para predecir DBP grave (AUC 0.83). El punto de corte de 189 pmol/L (1.598,3 pg/mL) tuvo una sensibilidad del 84% y una especificidad del 75%. Nuestro estudio sugiere que los niveles de NTproBNP unos días más tarde, a los 14 días de vida, tienen una mayor precisión diagnóstica con un AUC de 0.964. El valor de corte sugerido de 2.264 pg/ml a esa edad tiene una sensibilidad del 100% y una especificidad del 86%. Ambos estudios coinciden en que la edad cronológica, y no las SEC, determinó los niveles de NTproBNP.

De acuerdo con nuestros resultados, el uso del NTproBNP puede ayudar a identificar una población que podría beneficiarse de un enfoque terapéutico personalizado. Quisimos saber si añadir el estudio ecocardiográfico mejoraría su poder predictor. Para ello estudiamos la maduración del miocardio del VD mediante ecocardiografía desde el nacimiento hasta las 36 SEC en nuestra cohorte de RNPTMBP, utilizando como herramientas el TDI lateral de la tricúspide (para medir función diastólica, sistólica y global) y el TAPSE como medida de función sistólica.

Tabla 4. Estudios sobre NTproBNP como predictor de DBP

	Población	n	Outcome	NTproBNP	Resultados	Limitaciones
Sellmer (2015)	<32 SG	134	DBP+muerte	3 ddv	AUC 0.76*	muerte/ primeras 72h /31% DBP
Montaner (2017)	< 32 SG o <1500g	117	DPB+muerte	48-72 h	AUC 0.84*	muerte/ primeras 72h/ 27,4% DBP
Dasgupta (2018)	< 30 SG o <1500g	52	DBP+/-HT	28, 32, 36 SEC	28 SEC : AUC 0.87	Escaso tamaño muestral /SEC / /69,1% DBP
Harris (2018)	<30 SG	51	HsDAP	3, 10, 28 ddv y 36 SEC	DBP grave: 3 ddv AUC 0.8 /10 ddv: AUC 0.83	Escaso tamaño muestral/ DBP no objetivo del estudio
Rodríguez-Blanco (2018)	<32 SG	115	DBP+muerte	48-96 h y 5-10 ddv	48-96:h: AUC 0.73 / 5-10 días: AUC 0.87*	+muerte (11%) /Amplio intervalo de tiempo en determinación (variabilidad)
Lin Zhou (2019)	<32 SG	147	DBP+muerte	24 h	AUC 0.85	+muerte/Primeras 24 h/ no método NTproBNP/ 27% DBP
Méndez-Abad (2019)	<32SG o <1500g	101	DBP	3, 7, 14, 21, 28, 35, 42, 49 ddv	14 ddv: AUC 0.96*	

Los estudios que han definido valores de normalidad en RNPT tienen la limitación de mostrar datos extrapolados de las ecografías realizadas los primeros días de vida ^{241,242} o de ser únicamente la descriptiva de una población determinada, con características clínicas y comorbilidades que podrían dificultar la generalización de los resultados ²²². Para mitigar dichas limitaciones, seleccionamos una subpoblación de RNPTMBP con peso adecuado a su edad gestacional, sin ductus y sin DBP.

Este estudio nos ha permitido describir valores de normalidad tanto de TAPSE como de las velocidades derivadas de TDI (E' , A' y S') en RNPTMBP y mostrar cómo la maduración miocárdica, medida mediante ecocardiografía y NTproBNP, es diferente en aquellos RNPTMBP que desarrollarán DBP de los que no.

Hemos demostrado que tanto la EG como el impacto de la vida extrauterina influyen a la hora de evaluar TAPSE y TDI, teniéndolas que tener en consideración a la hora de realizar una ecocardiografía funcional en los RNPT. El miocardio del RNPT tiene propiedades diastólicas diferentes a las del RN a término, con menos fibras contráctiles y un llenado pasivo ventricular deficiente con una mayor contribución de la contracción auricular en la diástole. Por este motivo la inversión de la relación E'/A es fisiológica en el RNPT, con una onda E' menor que la A' , similar a lo que ocurre en vida fetal ²⁴³. Además, comprobamos cómo TAPSE y las velocidades derivadas de TDI son menores a menor EG, acorde con lo

previamente descrito en la literatura ^{244,245}. Nuestros resultados fueron similares a los descrito por Murase et al. ²⁴⁶, y algo inferiores a los de Ciccone et al. ²⁴⁷, probablemente debido a que incluimos a RNPT con menor EG.

Fue interesante comprobar cómo tanto la EG como la edad cronológica influyen en los parámetros ecocardiográficos de RNPTMBP. En niños, las medidas derivadas de TDI aumentan principalmente con la edad aunque también se ven influidas por la superficie corporal y la frecuencia cardiaca ²⁴⁸. En RNPT existe un aumento progresivo de las medidas derivadas de TDI izquierdo en el primer mes de vida ²³¹ y del TDI derecho en la primera semana de vida ²³⁶. Nuestro trabajo añade al conocimiento previo el estudio del TDI del ventrículo derecho durante un periodo de tiempo más prolongado y en más momento evolutivos, no sólo incluyendo el periodo de transición, si no ecografías de RNPTMBP semanales hasta las 36 SEC. Los RNPTMBP a la edad de término tienen medidas de TDI mayores que los RN a término en sus primeras 48 horas de vida ²⁴¹. En cambio, las medidas son similares si se comparan ambos grupos pasado el periodo de transición ²⁴⁹. A pesar de ello, hay que destacar que la mayoría de estudios que existen hasta la fecha de valores normales, tanto en RN a término como en RNPT, están basados en ecografías realizadas en los primeros días de vida ²⁵⁰. Para que los estudios al respecto sean comparables entre sí, no sólo tenemos que tener en cuenta el momento cronológico si no las características de la población

estudiada. Nosotros excluimos aquellos RNPTMBP que fueron pequeños para la edad gestacional o tuvieron HsDAP o DBP para estimar valores normales, mientras que los criterios de exclusión entre estudios son heterogéneos ^{236,241,246}, haciendo difícil la comparación entre ellos.

TAPSE ha sido poco estudiado en el RNPTMBP. A pesar de que existen descritos valores normales para lactantes y RN sanos según edad y superficie corporal ^{198,251}, los referidos a RNPT se basan en estudios realizados en el periodo de transición ²⁴⁴. Nuestros datos en las primeras 48 horas de vida son similares a los descrito en la literatura, añadiendo el análisis más allá de este periodo. Hemos demostrado cómo los valores de TAPSE están influidos tanto por la EG como por la edad cronológica, y hemos publicado nuestro resultados en base a ello, no sólo para TAPSE si no también para los parámetros derivados de TDI. Hemos diseñado tablas y figuras que pensamos pueden ser útiles para el uso en la práctica clínica de la UCIN.

Tras el análisis de la ecocardiografía en una subpoblación de RNPTMBP considerada “sana”, y comprobar que las medidas están influidas por la EG y edad cronológica, estudiamos estos parámetros en relación al desarrollo posterior de DBP. El descenso del MPI-PW es más lento en los RNPT que desarrollarán DBP ^{217,252}. TAPSE se ha relacionado con HTP precoz en RNPT ²⁵³, pero la asociación con el desarrollo posterior de DBP no ha sido explorado previamente.

Al combinar los niveles de NTproBNP y la ecocardiografía para evaluar la función de los RNPTMBP, hemos comprobado como, añadir E', A' y TAPSE ajustadas por EG y SEC al NTproBNP de los 14 días de vida, mejora los índices de precisión diagnóstica. La correlación del NTproBNP plasmático y el TDI había sido explorado previamente en adultos, niños y RNPT con DAP ²⁵⁴, siendo ésta una correlación negativa. Nuestro estudio encuentra resultados similares, además añade la correlación que existe entre NTproBNP y TAPSE. En adultos se utiliza la combinación de los péptidos natriuréticos y el TDI para valorar insuficiencia cardiaca y el diagnóstico diferencial de los cuadros disneicos ²⁵⁵. En niños expuestos a antraciclina esta evaluación cardiológica combinada también parece ser de utilidad ²⁵⁶. En lactantes con DBP, hay estudios que no han encontrado diferencias significativas ²⁵⁷, aunque Behere et al. ²⁵⁸ han publicado cómo el aumento de BNP junto a la dilatación de cavidades podían ser predictores de HTP en lactantes con DBP, sin resultados consistentes para TAPSE o las medidas derivadas de TDI. En nuestro conocimiento, nuestro estudio es el primero que evalúa NTproBNP más TAPSE y las velocidades derivadas del TDI derecho en relación al desarrollo posterior de DBP. El uso de biomarcadores tanto bioquímicos como ecográficos en la práctica clínica podrán ayudarnos a identificar a aquellos RNPTMBP con mayor riesgo de DBP y posibles candidatos a estrategias preventivas. Hemos explorado diferentes modelos predictivos con índices de predicción diagnóstica muy parecidos. Creemos que incluir TAPSE puede ser útil al ser una medida de fácil adquisición, que no precisa equipos de última

tecnología ni procesamiento off-line y con buena reproducibilidad inter e intraobservador ²³⁰.

Nuestros resultados sugieren que la maduración de la función miocárdica del RNPTMBP depende tanto de la prematuridad en sí misma como de la exposición temprana al ambiente extrauterino. Si consideramos tanto la edad gestacional al nacer como la edad cronológica cuando realizamos una ecografía, el sumar los hallazgos ecocardiográficos al uso del NTproBNP puede ser útil para la evaluación cardiaca de esta población y podría ayudar a identificar a aquellos con mayor riesgo de DBP y potenciales beneficiarios de estrategias preventivas.

VIII. CONCLUSIONES

Conclusiones

1. El NTproBNP y la ecocardiografía del ventrículo derecho son marcadores de función ventricular derecha que se modifican de manera precoz en aquellos RNPT menores de 32 SG y 1500 g que desarrollaran DBP.
2. El doppler tisular derecho y TAPSE son herramientas ecocardiográficas fiables para aplicar en el RNPTMBP en manos de profesionales entrenados y siguiendo las guías internacionales.
3. La maduración de la función miocárdica del RNPTMBP, medida por ecocardiografía, depende tanto de la prematuridad en sí misma como de la exposición temprana al ambiente extrauterino. Ambas variables tendrían que tenerse en cuenta a la hora de interpretar los parámetros ecocardiográficas en esta población.
4. Los RNPMBP que desarrollan DBP son de menor edad gestacional y peso al nacer, precisan ventilación mecánica de manera más frecuente y duradera y tienen en mayor proporción DAP y ROP grave.
5. El NTproBNP es un biomarcador útil para predecir el desarrollo de DBP. Su determinación a los 14 días de vida tiene una excelente sensibilidad y especificidad.
6. La evaluación miocárdica de los RNPTMBP mediante el uso combinado del NTproBNP y la ecocardiografía nos ayudaría a identificar a aquellos con mayor riesgo de desarrollar formas moderadas o graves de DBP y posibles candidatos a estrategias preventivas.

IX. PERSPECTIVAS

Los resultados de la presente tesis son prometedores y pueden ser el punto de partida a futuros estudios. Tomando como base la cohorte de estudio, hemos realizado su seguimiento clínico y ecocardiográfico. El siguiente paso a esta tesis es analizar cómo ha ido evolucionando la función miocárdica de esta población en los primeros dos años de vida y asociarla con el pronóstico cardiorrespiratorio. La suma de la evaluación cardiológica y respiratoria, añadiendo al examen ecocardiográfico pruebas de función respiratoria a los 5 años de edad, podría permitirnos relacionarlo con el pronóstico a medio plazo. En este sentido estamos diseñando un estudio de colaboración con neumología pediátrica en nuestro servicio.

Desde un punto de vista neurológico, se correlacionarán los resultados obtenidos con los hallazgos de la RNM cerebrales obtenidas a la edad de término. A largo plazo, pretendemos relacionar los resultados con escalas de neurodesarrollo como Bayley-III o WPPSI (Escala de Inteligencia Wechsler para preescolares y Primaria) con los antecedentes de disfunción miocárdica y DBP.

A raíz de los resultados obtenidos, pretendemos diseñar un nuevo estudio que añada nuevas herramientas de evaluación hemodinámica continua. Nuestro interés es incluir herramientas como la saturación regional de oxígeno cerebral y visceral o la monitorización no invasiva del gasto cardíaco. El fin último sería poder llevar a cabo una evaluación multimodal y holística del sistema cardiorrespiratorio del RNPT. A la evaluación ecocardiográfica añadiríamos parámetros para la estimación de

HTP como el tiempo de aceleración y el cociente tiempo de aceleración/tiempo de eyección así cómo nuevos índices. Completaremos el estudio del miocardio del RNPT al añadir la evaluación del TDI tanto de la pared libre mitral como del septo interventricular, que pudiera dar información de la interacción interventricular en los RNPT que desarrollaran DBP.

La finalidad última de nuestros resultados es el poder identificar a aquellos RNPT con mayor riesgo de DBP, lo que podría ayudar al desarrollo de nuevas estrategias terapéuticas y preventivas. La investigación futura con la selección de un grupo de intervención basado en estos marcadores podría ser útil para evitar el riesgo de exposición a diferentes agentes farmacológicos entre RNPTMBP de bajo riesgo y evaluar de forma más precisa los posibles efectos positivos de la intervención en la población de mayor riesgo.

x. BIBLIOGRAFÍA

Bibliografia

1. Blencowe, H. *et al.* National, regional, and worldwide estimates of preterm birth rates in the year 2010 with time trends since 1990 for selected countries: a systematic analysis and implications. *Lancet* **379**, 2162–2172 (2012).
2. Field, D. *et al.* Rates of very preterm birth in Europe and neonatal mortality rates. *Arch. Dis. Child. Fetal Neonatal Ed.* **94**, F253–F256 (2009).
3. Shah, P. S. *et al.* Neonatal Outcomes of Very Low Birth Weight and Very Preterm Neonates: An International Comparison. *J. Pediatr.* **177**, 144–152.e6 (2016).
4. Costeloe, K. L. *et al.* Short term outcomes after extreme preterm birth in England: comparison of two birth cohorts in 1995 and 2006 (the EPICure studies). *BMJ* **345**, e7976 (2012).
5. Blencowe, H. *et al.* Born too soon: the global epidemiology of 15 million preterm births. *Reprod. Health* **10 Suppl 1**, S2 (2013).
6. Burri, P. H. Structural Aspects of Postnatal Lung Development – Alveolar Formation and Growth. (2016). doi:10.1159/000092868
7. E, B. in *Development of the Lung* (ed. AW, H.) 3–35 (Marcel Dekker Inc, 1977).
8. Smith, L. J., McKay, K. O., van Asperen, P. P., Selvadurai, H. & Fitzgerald, D. A. Normal Development of the Lung and Premature Birth. *Paediatr. Respir. Rev.* **11**, 135–142 (2010).
9. Schittny, J. C. Development of the lung. *Cell Tissue Res.* **367**, 427–444 (2017).
10. Joshi, S. & Kotecha, S. Lung growth and development. *Early Hum. Dev.* **83**, 789–794 (2007).

11. Fewell, J. E., Lee, C. C. & Kitterman, J. A. Effects of phrenic nerve section on the respiratory system of fetal lambs. *J. Appl. Physiol.* **51**, 293–297 (1981).
12. Wigglesworth, J. S. & Desai, R. Effect on lung growth of cervical cord section in the rabbit fetus. *Early Hum. Dev.* **3**, 51–65 (1979).
13. Kotecha, S. Lung growth for beginners. *Paediatr. Respir. Rev.* **1**, 308–13 (2000).
14. Maeda, Y., Davé, V. & Whitsett, J. a. Transcriptional control of lung morphogenesis. *Physiol. Rev.* **87**, 219–44 (2007).
15. Morrisey, E. E. & Hogan, B. L. M. Preparing for the First Breath: Genetic and Cellular Mechanisms in Lung Development. *Dev. Cell* **18**, 8–23 (2010).
16. Thébaud, B. & Abman, S. H. Bronchopulmonary dysplasia: where have all the vessels gone? Roles of angiogenic growth factors in chronic lung disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* **175**, 978–85 (2007).
17. Northway, W. H., Rosan, R. C. & Porter, D. Y. Pulmonary Disease Following Respirator Therapy of Hyaline-Membrane Disease. *N. Engl. J. Med.* **276**, 357–368 (1967).
18. Jobe, A. H. & Ikegami, M. Lung development and function in preterm infants in the surfactant treatment era. *Annu. Rev. Physiol.* **62**, 825–46 (2000).
19. Coalson, J. J. Pathology of new bronchopulmonary dysplasia. *Semin. Neonatol.* **8**, 73–81 (2003).
20. Jobe, A. H. The new bronchopulmonary dysplasia. *Curr. Opin. Pediatr.* **23**, 167–172 (2011).

21. Niedermaier, S. & Hilgendorff, A. Bronchopulmonary dysplasia - an overview about pathophysiologic concepts. *Mol. Cell. Pediatr.* **2**, 2 (2015).
22. Saugstad, O. D. Oxidative stress in the newborn--a 30-year perspective. *Biol. Neonate* **88**, 228–36 (2005).
23. McEvoy, C. T. *et al.* Bronchopulmonary Dysplasia: NHLBI Workshop on the Primary Prevention of Chronic Lung Diseases. *Ann. Am. Thorac. Soc.* **11**, S146–S153 (2014).
24. Speer, C. P. Chorioamnionitis, postnatal factors and proinflammatory response in the pathogenetic sequence of bronchopulmonary dysplasia. *Neonatology* **95**, 353–361 (2009).
25. Cao, L., Wang, J., Tseu, I., Luo, D. & Post, M. Maternal exposure to endotoxin delays alveolarization during postnatal rat lung development. *Am. J. Physiol. - Lung Cell. Mol. Physiol.* **296**, (2009).
26. Hilgendorff, A., Reiss, I., Ehrhardt, H., Eickelberg, O. & Alvira, C. M. Chronic Lung Disease in the Preterm Infant: Lessons Learned From Animal Models. *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* **50**, 130911135746008 (2013).
27. Baker, C. D. & Alvira, C. M. Disrupted lung development and bronchopulmonary dysplasia. *Curr. Opin. Pediatr.* **26**, 306–314 (2014).
28. Baker, C. D. & Abman, S. H. Impaired Pulmonary Vascular Development in Bronchopulmonary Dysplasia. *Neonatology* **107**, 344–351 (2015).
29. Kumar, V. Diagnostic Approach to Pulmonary Hypertension in Premature Neonates. *Children* **4**, 75 (2017).

30. Galambos, C., Sims-Lucas, S. & Abman, S. H. Histologic evidence of intrapulmonary anastomoses by three-dimensional reconstruction in severe bronchopulmonary dysplasia. *Ann. Am. Thorac. Soc.* **10**, 474–81 (2013).
31. Romero, R. *et al.* Identification of fetal and maternal single nucleotide polymorphisms in candidate genes that predispose to spontaneous preterm labor with intact membranes. *Am. J. Obstet. Gynecol.* **202**, 431.e1-34 (2010).
32. Capece, A., Vasieva, O., Meher, S., Alfirevic, Z. & Alfirevic, A. Pathway analysis of genetic factors associated with spontaneous preterm birth and pre-labor preterm rupture of membranes. *PLoS One* **9**, e108578 (2014).
33. Piersigilli, F. & Bhandari, V. Biomarkers in neonatology: the new “omics” of bronchopulmonary dysplasia. *J. Matern. Neonatal Med.* 1–7 (2015).
doi:10.3109/14767058.2015.1061495
34. JOBE, A. H. H. & BANCALARI, E. Bronchopulmonary Dysplasia. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* **163**, 1723–1729 (2001).
35. Walsh, M. C. Impact of a Physiologic Definition on Bronchopulmonary Dysplasia Rates. *Pediatrics* **114**, 1305–1311 (2004).
36. Stoll, B. J. *et al.* Neonatal outcomes of extremely preterm infants from the NICHD Neonatal Research Network. *Pediatrics* **126**, 443–56 (2010).
37. Walsh, M. C., Wilson-Costello, D., Zadell, A., Newman, N. & Fanaroff, A. Safety, Reliability and Validity of a Physiologic Definition of Bronchopulmonary Dysplasia. *J. Perinatol.* **23**, 451–456 (2003).

38. Tooley, W. H. Epidemiology of bronchopulmonary dysplasia. *J. Pediatr.* **95**, 851–8 (1979).
39. Shennan, A. T., Dunn, M. S., Ohlsson, A., Lennox, K. & Hoskins, E. M. Abnormal pulmonary outcomes in premature infants: prediction from oxygen requirement in the neonatal period. *Pediatrics* **82**, 527–32 (1988).
40. Beam, K. S. *et al.* A systematic review of randomized controlled trials for the prevention of bronchopulmonary dysplasia in infants. *J. Perinatol.* **34**, 705–710 (2014).
41. Hines, D. *et al.* Scoping review shows wide variation in the definitions of bronchopulmonary dysplasia in preterm infants and calls for a consensus. *Acta Paediatr.* **106**, 366–374 (2017).
42. Gomez Pomar, E., Concina, V. A., Samide, A., Westgate, P. M. & Bada, H. S. Bronchopulmonary Dysplasia: Comparison Between the Two Most Used Diagnostic Criteria. *Front. Pediatr.* **6**, (2018).
43. Poindexter, B. B. *et al.* Comparisons and Limitations of Current Definitions of Bronchopulmonary Dysplasia for the Prematurity and Respiratory Outcomes Program. *Ann. Am. Thorac. Soc.* **12**, 1822–1830 (2015).
44. Jensen, E. A. *et al.* The Diagnosis of Bronchopulmonary Dysplasia in Very Preterm Infants: An Evidence-Based Approach. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* rccm.201812-2348OC (2019). doi:10.1164/rccm.201812-2348OC
45. Isayama, T. *et al.* Revisiting the definition of bronchopulmonary dysplasia effect of changing panoply of respiratory support for preterm neonates. *JAMA Pediatr.* **171**, (2017).

46. Higgins, R. D. *et al.* Bronchopulmonary Dysplasia: Executive Summary of a Workshop. in *Journal of Pediatrics* **197**, (2018).
47. Jobe, A. H. & Bancalari, E. H. Controversies about the definition of bronchopulmonary dysplasia at 50 years. *Acta Paediatr.* **106**, 692–693 (2017).
48. Jobe, A. H. & Steinhorn, R. Can We Define Bronchopulmonary Dysplasia? *J. Pediatr.* (2017). doi:10.1016/j.jpeds.2017.06.064
49. Jensen, E. A. & Schmidt, B. Epidemiology of bronchopulmonary dysplasia. *Birth Defects Res. Part A - Clin. Mol. Teratol.* **100**, 145–157 (2014).
50. Smith, V. C. *et al.* Trends in severe bronchopulmonary dysplasia rates between 1994 and 2002. *J. Pediatr.* **146**, 469–473 (2005).
51. Gortner, L. *et al.* Rates of bronchopulmonary dysplasia in very preterm neonates in Europe: Results from the MOSAIC cohort. *Neonatology* **99**, 112–117 (2011).
52. SEN1500. *Analisis de resultados de los datos del 2014.* (2014).
53. Ehrenkranz, R. A. Validation of the National Institutes of Health Consensus Definition of Bronchopulmonary Dysplasia. *Pediatrics* **116**, 1353–1360 (2005).
54. Carraro, S. *et al.* Bronchopulmonary dysplasia: the earliest and perhaps the longest lasting obstructive lung disease in humans. *Early Hum. Dev.* **89 Suppl 3**, S3-5 (2013).
55. Abman, S. H. *et al.* Interdisciplinary Care of Children with Severe Bronchopulmonary Dysplasia. *J. Pediatr.* **181**, 12–28.e1 (2017).

56. Guaman, M. C. *et al.* Point Prevalence, Clinical Characteristics, and Treatment Variation for Infants with Severe Bronchopulmonary Dysplasia. *Am. J. Perinatol.* **32**, 960–7 (2015).
57. Cheong, J. L. Y. & Doyle, L. W. An update on pulmonary and neurodevelopmental outcomes of bronchopulmonary dysplasia. *Semin. Perinatol.* **42**, 478–484 (2018).
58. Voynow, J. A. “New” bronchopulmonary dysplasia and chronic lung disease. *Paediatric Respiratory Reviews* **24**, (2017).
59. Hennessy, E. M. *et al.* Respiratory health in pre-school and school age children following extremely preterm birth. *Arch. Dis. Child.* **93**, 1037–43 (2008).
60. Doyle, L. W. *et al.* Bronchopulmonary Dysplasia in Very Low Birth Weight Subjects and Lung Function in Late Adolescence. *Pediatrics* **118**, (2006).
61. Um-Bergström, P. *et al.* Pulmonary outcomes in adults with a history of Bronchopulmonary Dysplasia differ from patients with asthma. *Respir. Res.* **20**, 102 (2019).
62. Meiners, S. & Hilgendorff, A. Early injury of the neonatal lung contributes to premature lung aging: a hypothesis. *Mol. Cell. Pediatr.* **3**, 24 (2016).
63. Ronkainen, E. *et al.* New BPD predicts lung function at school age: Follow-up study and meta-analysis. *Pediatr. Pulmonol.* **50**, 1090–1098 (2015).
64. Doyle, L. W., Ford, G. W., Olinsky, A., Knoches, A. M. & Callanan, C. Bronchopulmonary dysplasia and very low birthweight: lung function at 11 years of age. *J. Paediatr. Child Health* **32**, 339–43 (1996).

65. Bozzetto, S. *et al.* Health-related quality of life in adolescent survivors of bronchopulmonary dysplasia. *Respirology* **21**, 1113–1117 (2016).
66. Islam, J. Y., Keller, R. L., Aschner, J. L., Hartert, T. V. & Moore, P. E. Understanding the Short- and Long-Term Respiratory Outcomes of Prematurity and Bronchopulmonary Dysplasia. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* **192**, 134–156 (2015).
67. Ambalavanan, N. & Mourani, P. Pulmonary hypertension in bronchopulmonary dysplasia. *Birth Defects Res. Part A - Clin. Mol. Teratol.* **100**, 240–246 (2014).
68. Khemani, E. *et al.* Pulmonary artery hypertension in formerly premature infants with bronchopulmonary dysplasia: clinical features and outcomes in the surfactant era. *Pediatrics* **120**, 1260–9 (2007).
69. Al-Ghanem, G. *et al.* Bronchopulmonary dysplasia and pulmonary hypertension: a meta-analysis. *J. Perinatol.* **37**, 414–419 (2017).
70. Principi, N., Di Pietro, G. M. & Esposito, S. Bronchopulmonary dysplasia: clinical aspects and preventive and therapeutic strategies. *J. Transl. Med.* **16**, 36 (2018).
71. Mourani, P. M. & Abman, S. H. Pulmonary vascular disease in bronchopulmonary dysplasia: pulmonary hypertension and beyond. *Curr. Opin. Pediatr.* **25**, 329–337 (2013).
72. Bhat, R., Salas, A. A., Foster, C., Carlo, W. A. & Ambalavanan, N. Prospective Analysis of Pulmonary Hypertension in Extremely Low Birth Weight Infants. *Pediatrics* **129**, e682–e689 (2012).
73. Mourani, P. M. *et al.* Early pulmonary vascular disease in preterm infants at risk for bronchopulmonary dysplasia. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* **191**, 87–95 (2015).

74. Mourani, P. M. & Abman, S. H. Pulmonary Hypertension and Vascular Abnormalities in Bronchopulmonary Dysplasia. *Clin. Perinatol.* **42**, 839–855 (2015).
75. Del Cerro, M. J. *et al.* Pulmonary hypertension in bronchopulmonary dysplasia: Clinical findings, cardiovascular anomalies and outcomes. *Pediatric Pulmonology* **49**, 49–59 (2014).
76. Hilgendorff, A., Apitz, C., Bonnet, D. & Hansmann, G. Pulmonary hypertension associated with acute or chronic lung diseases in the preterm and term neonate and infant. The European Paediatric Pulmonary Vascular Disease Network, endorsed by ISHLT and DGPK. *Heart* **102**, ii49-56 (2016).
77. Berkelhamer, S. K., Mestan, K. K. & Steinhorn, R. H. Pulmonary hypertension in bronchopulmonary dysplasia. *Semin. Perinatol.* **37**, 124–131 (2013).
78. Perez, M. *et al.* Aberrant cGMP signaling persists during recovery in mice with oxygen-induced pulmonary hypertension. *PLoS One* **12**, e0180957 (2017).
79. Wood, N. S. *et al.* The EPICure study: associations and antecedents of neurological and developmental disability at 30 months of age following extremely preterm birth. *Arch. Dis. Child. Fetal Neonatal Ed.* **90**, F134-40 (2005).
80. Natarajan, G. *et al.* Outcomes of extremely low birth weight infants with bronchopulmonary dysplasia: Impact of the physiologic definition. *Early Hum. Dev.* **88**, 509–515 (2012).
81. Malavolti, A. M. *et al.* Bronchopulmonary dysplasia—impact of severity and timing of diagnosis on neurodevelopment of preterm infants: a retrospective cohort study. *BMJ Paediatr. Open* **2**, e000165 (2018).

82. Nakanishi, H., Uchiyama, A. & Kusuda, S. Impact of pulmonary hypertension on neurodevelopmental outcome in preterm infants with bronchopulmonary dysplasia: a cohort study. *J. Perinatol.* **36**, 890–896 (2016).
83. Bhandari, V. in *Neonatology* 1–25 (Springer International Publishing, 2016). doi:10.1007/978-3-319-18159-2_205-1
84. Jensen, E. A., Foglia, E. E. & Schmidt, B. Evidence-Based Pharmacologic Therapies for Prevention of Bronchopulmonary Dysplasia: Application of the Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluation Methodology. *Clin. Perinatol.* **42**, 755–779 (2015).
85. Laughon, M. *et al.* Patterns of Respiratory Disease During the First 2 Postnatal Weeks in Extremely Premature Infants. *Pediatrics* **123**, 1124–1131 (2009).
86. Alvarez-Fuente, M. *et al.* Exploring clinical, echocardiographic and molecular biomarkers to predict bronchopulmonary dysplasia. *PLoS One* **14**, e0213210 (2019).
87. Ekhaguere, O., Patel, S. & Kirpalani, H. Nasal Intermittent Mandatory Ventilation Versus Nasal Continuous Positive Airway Pressure Before and After Invasive Ventilatory Support. *Clin. Perinatol.* **46**, 517–536 (2019).
88. Hussain, W. A. & Marks, J. D. Approaches to Noninvasive Respiratory Support in Preterm Infants: From CPAP to NAVA. *Neoreviews* **20**, e213–e221 (2019).
89. Doyle, L. W. *et al.* Ventilation in Extremely Preterm Infants and Respiratory Function at 8 Years. *N. Engl. J. Med.* **377**, 329–337 (2017).

90. Laughon, M. M. *et al.* Prediction of Bronchopulmonary Dysplasia by Postnatal Age in Extremely Premature Infants. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* **183**, 1715–1722 (2011).
91. Morrow, L. A. *et al.* Antenatal determinants of bronchopulmonary dysplasia and late respiratory disease in preterm infants. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* **196**, 364–374 (2017).
92. Keller, R. L. *et al.* Bronchopulmonary Dysplasia and Perinatal Characteristics Predict 1-Year Respiratory Outcomes in Newborns Born at Extremely Low Gestational Age: A Prospective Cohort Study. *J. Pediatr.* **187**, 89–97.e3 (2017).
93. Taglauer, E., Abman, S. H. & Keller, R. L. Recent advances in antenatal factors predisposing to bronchopulmonary dysplasia. *Semin. Perinatol.* **42**, 413–424 (2018).
94. Rocha, G. Chorioamnionitis and Lung Injury in Preterm Newborns. *Crit. Care Res. Pract.* **2013**, 1–7 (2013).
95. Bose, C. *et al.* Fetal growth restriction and chronic lung disease among infants born before the 28th week of gestation. *Pediatrics* **124**, e450-8 (2009).
96. Kallapur, S. G., Kramer, B. W. & Jobe, A. H. Ureaplasma and BPD. *Semin. Perinatol.* **37**, 94–101 (2013).
97. Erez, O. *et al.* The change in concentrations of angiogenic and anti-angiogenic factors in maternal plasma between the first and second trimesters in risk assessment for the subsequent development of preeclampsia and small-for-gestational age. *J. Matern. Fetal. Neonatal Med.* **21**, 279–87 (2008).

98. Llurba, E., Crispi, F. & Verlohren, S. Update on the Pathophysiological Implications and Clinical Role of Angiogenic Factors in Pregnancy. *Fetal Diagn. Ther.* **37**, 81–92 (2015).
99. Hansen, A. R., Barnés, C. M., Folkman, J. & McElrath, T. F. Maternal preeclampsia predicts the development of bronchopulmonary dysplasia. *J. Pediatr.* **156**, 532–6 (2010).
100. Sehgal, A., Allison, B. J., Gwini, S. M., Miller, S. L. & Polglase, G. R. Cardiac Morphology and Function in Preterm Growth Restricted Infants: Relevance for Clinical Sequelae. *J. Pediatr.* **188**, 128–134.e2 (2017).
101. Dravet-Gounot, P. *et al.* Bronchopulmonary dysplasia in neonates born to mothers with preeclampsia: Impact of small for gestational age. *PLoS One* **13**, e0204498 (2018).
102. Wilmink, F. A. *et al.* Preeclampsia and risk of developing bronchopulmonary dysplasia in very preterm neonates. *Pregnancy Hypertens.* **15**, 57–63 (2019).
103. Binet, M.-E. *et al.* Role of Gender in Morbidity and Mortality of Extremely Premature Neonates. *Am. J. Perinatol.* **29**, 159–166 (2012).
104. Battarbee, A. *et al.* Sex-Specific Differences in Late Preterm Neonatal Outcomes. *Am. J. Perinatol.* (2019). doi:10.1055/s-0039-1683886
105. Seaborn, T., Simard, M., Provost, P. R., Piedboeuf, B. & Tremblay, Y. Sex hormone metabolism in lung development and maturation. *Trends Endocrinol. Metab.* **21**, 729–738 (2010).

106. Lingappan, K., Jiang, W., Wang, L. & Moorthy, B. Sex-specific differences in neonatal hyperoxic lung injury. *Am. J. Physiol. Cell. Mol. Physiol.* **311**, L481–L493 (2016).
107. Nguyen, L. *et al.* Sex-differences in LPS-induced neonatal lung injury. *Sci. Rep.* **9**, 8514 (2019).
108. Fulton, C. T., Cui, T. X., Goldsmith, A. M., Bermick, J. & Popova, A. P. Gene Expression Signatures Point to a Male Sex-Specific Lung Mesenchymal Cell PDGF Receptor Signaling Defect in Infants Developing Bronchopulmonary Dysplasia. *Sci. Rep.* **8**, 17070 (2018).
109. Eriksson, L. *et al.* Perinatal conditions related to growth restriction and inflammation are associated with an increased risk of bronchopulmonary dysplasia. *Acta Paediatr.* **104**, 259–263 (2015).
110. Marshall, D. D. *et al.* Risk factors for chronic lung disease in the surfactant era: a North Carolina population-based study of very low birth weight infants. North Carolina Neonatologists Association. *Pediatrics* **104**, 1345–50 (1999).
111. Willis, K. A. & Weems, M. F. Hemodynamically significant patent ductus arteriosus and the development of bronchopulmonary dysplasia. *Congenit. Heart Dis.* **14**, 27–32 (2019).
112. McNamara, P. J. & Sehgal, A. Towards rational management of the patent ductus arteriosus: the need for disease staging. *Arch. Dis. Child. Fetal Neonatal Ed.* **92**, F424-7 (2007).
113. Semberova, J. *et al.* Spontaneous Closure of Patent Ductus Arteriosus in Infants ≤ 1500 g. *Pediatrics* **140**, e20164258 (2017).

114. Evans, N. & Iyer, P. Longitudinal changes in the diameter of the ductus arteriosus in ventilated preterm infants: correlation with respiratory outcomes. *Arch. Dis. Child. Fetal Neonatal Ed.* **72**, F156-61 (1995).
115. Shepherd, J. L. & Noori, S. What is a hemodynamically significant PDA in preterm infants? *Congenit. Heart Dis.* chd.12727 (2018). doi:10.1111/chd.12727
116. EL-Khuffash, A. *et al.* A Patent Ductus Arteriosus Severity Score Predicts Chronic Lung Disease or Death before Discharge. *J. Pediatr.* **167**, 1354–1361.e2 (2015).
117. Noori, S. *et al.* Failure of Ductus Arteriosus Closure Is Associated With Increased Mortality in Preterm Infants. *Pediatrics* **123**, e138–e144 (2009).
118. Kluckow, M. & Evans, N. Ductal shunting, high pulmonary blood flow, and pulmonary hemorrhage. *J. Pediatr.* **137**, 68–72 (2000).
119. Dufourq, N., Thomson, M., Adhikari, M. & Moodley, J. Massive pulmonary haemorrhage as a cause of death in the neonate--a retrospective review. *S. Afr. Med. J.* **94**, 299–302 (2004).
120. Ferreira, C. H., Carmona, F. & Martinez, F. E. Prevalence, risk factors and outcomes associated with pulmonary hemorrhage in newborns. *J. Pediatr. (Rio. J.)* **90**, 316–322 (2014).
121. Kluckow, M., Jeffery, M., Gill, A. & Evans, N. A randomised placebo-controlled trial of early treatment of the patent ductus arteriosus. *Arch. Dis. Child. - Fetal Neonatal Ed.* **99**, F99–F104 (2014).

122. Schena, F. *et al.* Association between Hemodynamically Significant Patent Ductus Arteriosus and Bronchopulmonary Dysplasia. *J. Pediatr.* **166**, 1488–1492 (2015).
123. Clyman, R. I. Patent ductus arteriosus, its treatments, and the risks of pulmonary morbidity. *Semin. Perinatol.* **42**, 235–242 (2018).
124. Borràs-Novell, C. *et al.* Clinical outcomes after more conservative management of patent ductus arteriosus in preterm infants. *J. Pediatr. (Rio. J.)*. (2018). doi:10.1016/j.jpmed.2018.10.004
125. Bancalari, E. Patent Ductus Arteriosus and Short- and Long-Term Respiratory Outcomes. *Am. J. Perinatol.* **33**, 1055–7 (2016).
126. McNamara, P. & Weisz, D. Patent ductus arteriosus ligation and adverse outcomes: Causality or bias? *J. Clin. Neonatol.* **3**, 67 (2014).
127. Clyman, R. I. The role of patent ductus arteriosus and its treatments in the development of bronchopulmonary dysplasia. *Seminars in Perinatology* **37**, 102–107 (2013).
128. Trembath, A. & Laughon, M. M. Predictors of Bronchopulmonary Dysplasia. *Clin. Perinatol.* **39**, 585–601 (2012).
129. Ohlsson, A. & Shah, S. S. Ibuprofen for the prevention of patent ductus arteriosus in preterm and/or low birth weight infants. *Cochrane Database Syst. Rev.* **6**, CD004213 (2019).
130. Mosalli, R. & AlFaleh, K. Prophylactic surgical ligation of patent ductus arteriosus for prevention of mortality and morbidity in extremely low birth weight

infants. *Cochrane Database Syst. Rev.* CD006181 (2008).
doi:10.1002/14651858.CD006181.pub2

131. Chen, X. *et al.* Neonatal ibuprofen exposure and bronchopulmonary dysplasia in extremely premature infants. *J. Perinatol.* (2019). doi:10.1038/s41372-019-0444-4

132. Rodríguez Ogando, A. *et al.* Surgical Ligation Versus Percutaneous Closure of Patent Ductus Arteriosus in Very Low-Weight Preterm Infants: Which are the Real Benefits of the Percutaneous Approach? *Pediatr. Cardiol.* **39**, 398–410 (2018).

133. Wai, K. C. *et al.* Early Cumulative Supplemental Oxygen Predicts Bronchopulmonary Dysplasia in High Risk Extremely Low Gestational Age Newborns. *J. Pediatr.* **177**, 97–102.e2 (2016).

134. Stevens, T. P., Dylag, A., Panthagani, I., Pryhuber, G. & Halterman, J. Effect of cumulative oxygen exposure on respiratory symptoms during infancy among VLBW infants without bronchopulmonary dysplasia. *Pediatr. Pulmonol.* **45**, n/a-n/a (2010).

135. Askie, L. M., Henderson-Smart, D. J., Irwig, L. & Simpson, J. M. Oxygen-Saturation Targets and Outcomes in Extremely Preterm Infants. *N. Engl. J. Med.* **349**, 959–967 (2003).

136. SUPPORT Study Group of the Eunice Kennedy Shriver NICHD Neonatal Research Network *et al.* Target Ranges of Oxygen Saturation in Extremely Preterm Infants. *N. Engl. J. Med.* **362**, 1959–1969 (2010).

137. Lal, C. V. & Ambalavanan, N. Biomarkers, Early Diagnosis, and Clinical Predictors of Bronchopulmonary Dysplasia. *Clin. Perinatol.* **42**, 739–754 (2015).

138. Onland, W. *et al.* Clinical prediction models for bronchopulmonary dysplasia: a systematic review and external validation study. *BMC Pediatr.* **13**, 207 (2013).
139. Biomarkers and surrogate endpoints: Preferred definitions and conceptual framework. *Clin. Pharmacol. Ther.* **69**, 89–95 (2001).
140. Ambalavanan, N. *et al.* Cytokines Associated With Bronchopulmonary Dysplasia or Death in Extremely Low Birth Weight Infants. *Pediatrics* **123**, 1132–1141 (2009).
141. Lal, C. V. & Ambalavanan, N. Cellular and humoral biomarkers of Bronchopulmonary Dysplasia. *Early Hum. Dev.* **105**, 35–39 (2017).
142. Álvarez-Fuente, M. *et al.* Preventing bronchopulmonary dysplasia: new tools for an old challenge. *Pediatr. Res.* **85**, 432–441 (2019).
143. Collins, J. J. P., Tibboel, D., de Kleer, I. M., Reiss, I. K. M. & Rottier, R. J. The Future of Bronchopulmonary Dysplasia: Emerging Pathophysiological Concepts and Potential New Avenues of Treatment. *Front. Med.* **4**, 61 (2017).
144. Mariani, T. J. Update on Molecular Biology of Lung Development—Transcriptomics. *Clin. Perinatol.* **42**, 685–695 (2015).
145. Das, B. B., Raj, S. & Solinger, R. Natriuretic peptides in cardiovascular diseases of fetus, infants and children. *Cardiovasc. Hematol. Agents Med. Chem.* **7**, 43–51 (2009).

146. Lenz, A. M. Natriuretic peptides in children. *Curr. Opin. Pediatr.* **23**, 452–459 (2011).
147. Mir, T. S. *et al.* Plasma Concentrations of Aminoterminal Pro Atrial Natriuretic Peptide and Aminoterminal Pro Brain Natriuretic Peptide in Healthy Neonates: Marked and Rapid Increase After Birth. *Pediatrics* **112**, 896–899 (2003).
148. Mannarino, S. *et al.* BNP concentrations and cardiovascular adaptation in preterm and fullterm newborn infants. *Early Hum. Dev.* **86**, 295–298 (2010).
149. Faida, O. *et al.* NT-proBNP levels, as predictor of left ventricular systolic and diastolic dysfunction in patients with chronic heart failure. *Int. J. Collab. Res. Intern. Med. Public Heal.* **4**, 910–923 (2012).
150. Piotr Ponikowski Voors, A. A. *et al.* 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution. *Eur. Heart J.* **128**, 1–85 (2016).
151. Cotugno, M., Orgaz-Molina, J., Rosa-Salazar, V., Guirado-Torrecillas, L. & García-Pérez, B. Disfunción del ventrículo derecho en la embolia pulmonar aguda: NT-proBNP frente a troponina T. *Med. Clin. (Barc).* **148**, 339–344 (2017).
152. Andrijevic, I. *et al.* N-Terminal Prohormone of Brain Natriuretic Peptide (NT-proBNP) as a Diagnostic Biomarker of Left Ventricular Systolic Dysfunction in Patients with Acute Exacerbation of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (AECOPD). *Lung* **196**, 583–590 (2018).
153. Galiè, N. *et al.* 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur. Heart J.* **37**, 67–119 (2016).

154. Eerola, A. *et al.* Cardiac troponin I, cardiac troponin-specific autoantibodies and natriuretic peptides in children with hypoplastic left heart syndrome. *Interact. Cardiovasc. Thorac. Surg.* **18**, 80–5 (2014).
155. Norozi, K. *et al.* Plasma N-Terminal Pro-Brain Natriuretic Peptide as a Marker of Right Ventricular Dysfunction in Patients With Tetralogy of Fallot After Surgical Repair. *Chest* **128**, 2563–2570 (2005).
156. Şahin, M., Portakal, O., Karagöz, T., Haşçelik, G. & Özkutlu, S. Diagnostic performance of BNP and NT-ProBNP measurements in children with heart failure based on congenital heart defects and cardiomyopathies. *Clin. Biochem.* **43**, 1278–1281 (2010).
157. Talha, S., Charloux, A., Piquard, F. & Geny, B. Brain natriuretic peptide and right heart dysfunction after heart transplantation. *Clin. Transplant.* **31**, e12969 (2017).
158. König, K., Guy, K. J., Walsh, G., Drew, S. M. & Barfield, C. P. Association of BNP, NTproBNP, and early postnatal pulmonary hypertension in very preterm infants. *Pediatr. Pulmonol.* **51**, 820–4 (2016).
159. Reynolds, E. W. *et al.* Brain-Type Natriuretic Peptide in the Diagnosis and Management of Persistent Pulmonary Hypertension of the Newborn. *Pediatrics* **114**, 1297–1304 (2004).
160. Markovic-Sovtic, G. *et al.* N-terminal pro-brain natriuretic peptide in the assessment of respiratory distress in term neonates. *Pediatr. Int.* **56**, 373–377 (2014).

161. Snoek, K. G. *et al.* High-Sensitivity Troponin T and N-Terminal Pro-Brain Natriuretic Peptide in Prediction of Outcome in Congenital Diaphragmatic Hernia: Results from a Multicenter, Randomized Controlled Trial. *J. Pediatr.* **173**, 245–249.e4 (2016).
162. Harris, S. L. *et al.* Factors affecting N-terminal pro-B-type natriuretic peptide levels in preterm infants and use in determination of haemodynamic significance of patent ductus arteriosus. *Eur. J. Pediatr.* **177**, 521–532 (2018).
163. Kulkarni, M. *et al.* Diagnosing Significant PDA Using Natriuretic Peptides in Preterm Neonates: A Systematic Review. *Pediatrics* **135**, e510–e525 (2015).
164. Abman, S. H. *et al.* Pediatric Pulmonary Hypertension. *Circulation* **132**, 2037–2099 (2015).
165. Montgomery, A. M. *et al.* Biochemical Screening for Pulmonary Hypertension in Preterm Infants with Bronchopulmonary Dysplasia. *Neonatology* **109**, 190–4 (2016).
166. Joseph, L. *et al.* N-terminal pro-B-type Natriuretic Peptide as a Marker of Bronchopulmonary Dysplasia in Premature Infants. *Am. J. Perinatol.* **27**, 381–386 (2010).
167. van Mastrigt, E. *et al.* Lung CT imaging in patients with bronchopulmonary dysplasia: A systematic review. *Pediatr. Pulmonol.* **51**, 975–986 (2016).
168. Kubota, J. *et al.* Ultrafast CT scoring system for assessing bronchopulmonary dysplasia: reproducibility and clinical correlation. *Radiat. Med.* **16**, 167–74

169. Ochiai, M. *et al.* A New Scoring System for Computed Tomography of the Chest for Assessing the Clinical Status of Bronchopulmonary Dysplasia. *J. Pediatr.* **152**, 90–95.e3 (2008).
170. Li, R. & Zhang, J. Diagnostic value of chest CT combined with x-ray for premature infants with bronchopulmonary dysplasia. *Medicine (Baltimore)*. **97**, e9723 (2018).
171. Semple, T., Akhtar, M. R. & Owens, C. M. Imaging Bronchopulmonary Dysplasia—A Multimodality Update. *Front. Med.* **4**, 88 (2017).
172. Walkup, L. L. & Woods, J. C. Newer Imaging Techniques for Bronchopulmonary Dysplasia. *Clin. Perinatol.* **42**, 871–887 (2015).
173. Shi, J. W., Xu, D. F., Dai, H. Z., Shen, L. & Ji, Y. D. Evaluation of chest CT scan in low-weight children with ultralow tube voltage (70 kVp) combined with Flash scan technique. *Br. J. Radiol.* **89**, 20150184 (2016).
174. Ullmann, N. *et al.* Dynamic expiratory CT: An effective non-invasive diagnostic exam for fragile children with suspected tracheo-bronchomalacia. *Pediatr. Pulmonol.* **53**, 73–80 (2018).
175. Barrera, C. A. *et al.* Diagnostic performance of CT angiography to detect pulmonary vein stenosis in children. *Int. J. Cardiovasc. Imaging* (2019). doi:10.1007/s10554-019-01693-8
176. Walkup, L. L., Higano, N. S. & Woods, J. C. Structural and Functional Pulmonary Magnetic Resonance Imaging in Pediatrics—From the Neonate to the Young Adult. *Acad. Radiol.* **26**, 424–430 (2019).

177. Walkup, L. L. *et al.* Quantitative Magnetic Resonance Imaging of Bronchopulmonary Dysplasia in the Neonatal Intensive Care Unit Environment. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* **192**, 1215–1222 (2015).
178. Kern, A. L. & Vogel-Claussen, J. Hyperpolarized gas MRI in pulmonology. *Br. J. Radiol.* **91**, 20170647 (2018).
179. Avni, E. F., Braude, P., Pardou, A. & Matos, C. Hyaline membrane disease in the newborn: diagnosis by ultrasound. *Pediatr. Radiol.* **20**, 143–6 (1990).
180. Pieper, C. H., Smith, J. & Brand, E. J. The value of ultrasound examination of the lungs in predicting bronchopulmonary dysplasia. *Pediatr. Radiol.* **34**, 227–231 (2004).
181. Lichtenstein, D. A. & Mezière, G. A. Relevance of Lung Ultrasound in the Diagnosis of Acute Respiratory Failure*: The BLUE Protocol. *Chest* **134**, 117–125 (2008).
182. Volpicelli, G. *et al.* International evidence-based recommendations for point-of-care lung ultrasound. *Intensive Care Med.* **38**, 577–591 (2012).
183. Via, G. *et al.* Lung ultrasound in the ICU: from diagnostic instrument to respiratory monitoring tool. *Minerva Anesthesiol.* **78**, 1282–96 (2012).
184. Vergine, M., Copetti, R., Brusa, G. & Cattarossi, L. Lung Ultrasound Accuracy in Respiratory Distress Syndrome and Transient Tachypnea of the Newborn. *Neonatology* **106**, 87–93 (2014).

185. Brat, R. *et al.* Lung Ultrasonography Score to Evaluate Oxygenation and Surfactant Need in Neonates Treated With Continuous Positive Airway Pressure. *JAMA Pediatr.* **169**, e151797 (2015).
186. Abdelmawla, M., Louis, D., Narvey, M. & Elsayed, Y. A Lung Ultrasound Severity Score Predicts Chronic Lung Disease in Preterm Infants. *Am. J. Perinatol.* **36**, 1357–1361 (2019).
187. Alonso-Ojembarrena, A. & Lubián-López, S. P. Lung ultrasound score as early predictor of bronchopulmonary dysplasia in very low birth weight infants. *Pediatr. Pulmonol.* **54**, 1404–1409 (2019).
188. Nagueh, S. F. *et al.* Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Journal of the American Society of Echocardiography* **29**, 277–314 (2016).
189. Pellerin, D., Sharma, R., Elliott, P. & Veyrat, C. Tissue Doppler, strain, and strain rate echocardiography for the assessment of left and right systolic ventricular function. *Heart* **3**, iii9-17 (2003).
190. Frommelt, P. C., Ballweg, J. a, Whitstone, B. N. & Frommelt, M. A. Usefulness of Doppler tissue imaging analysis of tricuspid annular motion for determination of right ventricular function in normal infants and children. *Am. J. Cardiol.* **89**, 610–613 (2002).
191. Koestenberger, M. & Raith, W. M-Mode and tissue Doppler imaging derived normal values of left and right ventricular function in healthy infants. *Early Hum. Dev.* **89**, 331 (2013).

192. Nagueh, S. F., Middleton, K. J., Kopelen, H. A., Zoghbi, W. A. & Quiñones, M. A. Doppler tissue imaging: A noninvasive technique for evaluation of left ventricular relaxation and estimation of filling pressures. *J. Am. Coll. Cardiol.* **30**, 1527–1533 (1997).
193. Horton, K. D., Meece, R. W. & Hill, J. C. Assessment of the right ventricle by echocardiography: a primer for cardiac sonographers. *J. Am. Soc. Echocardiogr.* **22**, 776-92; quiz 861–2 (2009).
194. Voon, W.-C. *et al.* Left Ventricular Tei Index: Comparison between Flow and Tissue Doppler Analyses. *Echocardiography* **22**, 730–735 (2005).
195. Rudski, L. G. *et al.* Guidelines for the echocardiographic assessment of the right heart in adults: a report from the American Society of Echocardiography endorsed by the European Association of Echocardiography, a registered branch of the European Society of Cardiology, and the Canadian Society of Echocardiography. *J. Am. Soc. Echocardiogr.* **23**, 685-713; quiz 786–8 (2010).
196. Aloia, E., Cameli, M., D'Ascenzi, F., Sciaccaluga, C. & Mondillo, S. TAPSE: An old but useful tool in different diseases. *Int. J. Cardiol.* **225**, 177–183 (2016).
197. Kaul, S., Tei, C., Hopkins, J. M. & Shah, P. M. Assessment of right ventricular function using two-dimensional echocardiography. *Am. Heart J.* **107**, 526–531 (1984).
198. Koestenberger, M. *et al.* Right ventricular function in infants, children and adolescents: reference values of the tricuspid annular plane systolic excursion (TAPSE) in 640 healthy patients and calculation of z score values. *J. Am. Soc. Echocardiogr.* **22**, 715–9 (2009).

199. Yock, P. G. & Popp, R. L. Noninvasive estimation of right ventricular systolic pressure by Doppler ultrasound in patients with tricuspid regurgitation. *Circulation* **70**, 657–662 (1984).
200. Benatar, A., Clarke, J. & Silverman, M. Pulmonary hypertension in infants with chronic lung disease: non-invasive evaluation and short term effect of oxygen treatment. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* **72**, F14-9 (1995).
201. McCrary, A. W. *et al.* Differences in Eccentricity Index and Systolic-Diastolic Ratio in Extremely Low-Birth-Weight Infants with Bronchopulmonary Dysplasia at Risk of Pulmonary Hypertension. *Am. J. Perinatol.* **33**, 57–62 (2016).
202. Krishnan, U. *et al.* Evaluation and Management of Pulmonary Hypertension in Children with Bronchopulmonary Dysplasia. *J. Pediatr.* **188**, 24–34.e1 (2017).
203. Nagiub, M., Lee, S. & Guglani, L. Echocardiographic assessment of pulmonary hypertension in infants with bronchopulmonary dysplasia: systematic review of literature and a proposed algorithm for assessment. *Echocardiography* **32**, 819–33 (2015).
204. Mourani, P. M., Sontag, M. K., Younoszai, A., Ivy, D. D. & Abman, S. H. Clinical utility of echocardiography for the diagnosis and management of pulmonary vascular disease in young children with chronic lung disease. *Pediatrics* **121**, 317–25 (2008).
205. James, A. T. *et al.* Assessment of myocardial performance in preterm infants less than 29 weeks gestation during the transitional period. *Early Hum. Dev.* **90**, 829–835 (2014).

206. Noori, S. & Kluckow, M. Pulmonary-Cardiovascular Interaction. The Newborn Lung (Elsevier Inc., 2018). doi:10.1016/B978-0-323-54605-8.00017-9
207. Kalra, V. K., Aggarwal, S., Arora, P. & Natarajan, G. B-type natriuretic peptide levels in preterm neonates with bronchopulmonary dysplasia: A marker of severity? *Pediatr. Pulmonol.* 49, 1106–1111 (2014).
208. König, K. et al. BNP, troponin I, and YKL-40 as screening markers in extremely preterm infants at risk for pulmonary hypertension associated with bronchopulmonary dysplasia. *Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol.* 311, L1076–L1081 (2016).
209. Montaner, A. et al. Brain Natriuretic Propeptide as an Early Marker of Bronchopulmonary Dysplasia or Death in the Preterm Newborn. *Klin. Pädiatrie* 229, 223–228 (2017).
210. Sellmer, A. et al. N-Terminal Pro-B Type Natriuretic Peptide as a Marker of Bronchopulmonary Dysplasia or Death in Very Preterm Neonates: A Cohort Study. *PLoS One* 10, e0140079 (2015).
211. König, K. et al. The relationship between BNP, NTproBNP and echocardiographic measurements of systemic blood flow in very preterm infants. *J. Perinatol.* 34, 296–300 (2014).
212. El-Khuffash, A. & Molloy, E. J. Are B-type natriuretic peptide (BNP) and N-terminal-pro-BNP useful in neonates? *Arch. Dis. Child. - Fetal Neonatal Ed.* 92, F320–F324 (2007).

213. Rodríguez-Blanco, S. et al. N-terminal-probrain natriuretic peptide as a biomarker of moderate to severe bronchopulmonary dysplasia in preterm infants: A prospective observational study. *Pediatr. Pulmonol.* 53, 1073–1081 (2018).
214. Murase, M. & Ishida, A. Serial Pulsed Doppler Assessment of Pulmonary Artery Pressure in Very Low Birth-Weight Infants. *Pediatr. Cardiol.* 21, 452–457 (2000).
215. Eriksen, B. H. et al. Myocardial function in term and preterm infants. Influence of heart size, gestational age and postnatal maturation. *Early Hum. Dev.* 90, 359–364 (2014).
216. Negrine, R. J. S., Chikermane, a., Wright, J. G. C. & Ewer, a. K. Assessment of myocardial function in neonates using tissue Doppler imaging. *Arch. Dis. Child. - Fetal Neonatal Ed.* 97, F304–F306 (2012).
217. Czernik, C., Rhode, S., Metze, B., Schmalisch, G. & Bühner, C. Persistently elevated right ventricular index of myocardial performance in preterm infants with incipient bronchopulmonary dysplasia. *PLoS One* 7, (2012).
218. Yates, A. R. et al. Myocardial tissue Doppler changes in patients with bronchopulmonary dysplasia. *J Pediatr* 152, 766–70, 770 e1 (2008).
219. Kazanci, E. et al. Myocardial performance index by tissue Doppler in bronchopulmonary dysplasia survivors. *Turk. J. Pediatr.* 53, 388–96 (2011).
220. Helfer, S., Schmitz, L., Bühner, C. & Czernik, C. Tissue Doppler-Derived Strain and Strain Rate during the First 28 Days of Life in Very Low Birth Weight Infants. *Echocardiography* 31, 765–772 (2014).

221. Czernik, C. et al. Development of left ventricular longitudinal speckle tracking echocardiography in very low birth weight infants with and without bronchopulmonary dysplasia during the neonatal period. *PLoS One* 9, e106504 (2014).
222. Di Maria, M. V et al. Maturation Changes in Diastolic Longitudinal Myocardial Velocity in Preterm Infants. *J. Am. Soc. Echocardiogr.* 28, 1045–52 (2015).
223. Prontera, C. et al. Proficiency testing project for brain natriuretic peptide (BNP) and the N-terminal part of the propeptide of BNP (NT-proBNP) immunoassays: the CardioOrmocheck study. *Clin. Chem. Lab. Med.* 47, 762–8 (2009).
224. Zhou, L. et al. N-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide as a Biomarker of Bronchopulmonary Dysplasia or Death in Preterm Infants: A Retrospective Cohort Analysis. *Front. Pediatr.* 7, 166 (2019).
225. Groves, A. M., Kuschel, C. A., Knight, D. B. & Skinner, J. R. Cardiorespiratory stability during echocardiography in preterm infants. *Arch. Dis. Child.* 90, 86–7 (2005).
226. Noori, S. & Seri, I. Does targeted neonatal echocardiography affect hemodynamics and cerebral oxygenation in extremely preterm infants? *J. Perinatol.* 34, 847–849 (2014).
227. El-Khuffash, A. F., Jain, A., Dragulescu, A., Mcnamara, P. J. & Mertens, L. Acute changes in myocardial systolic function in preterm infants undergoing patent ductus arteriosus ligation: A tissue doppler and myocardial deformation study. *J. Am. Soc. Echocardiogr.* 25, 1058–1067 (2012).

228. Jain, A. *et al.* A comprehensive echocardiographic protocol for assessing neonatal right ventricular dimensions and function in the transitional period: Normative data and z scores. *J. Am. Soc. Echocardiogr.* **27**, 1293–1304 (2014).
229. Schwarzwald, C. C., Schober, K. E. & Bonagura, J. D. Methods and Reliability of Tissue Doppler Imaging for Assessment of Left Ventricular Radial Wall Motion in Horses. *J. Vet. Intern. Med.* **23**, 643–652 (2009).
230. Méndez-Abad, P., Zafra-Rodríguez, P., Lubián-López, S. & Benavente-Fernández, I. Reproducibility of the assessment of myocardial function through tissue Doppler imaging in very low birth weight infants. *Echocardiography* 1–8 (2019). doi:10.1111/echo.14348
231. Saleemi, M. S. H., El-Khuffash, A., Franklin, O. & Corcoran, J. D. Serial changes in myocardial function in preterm infants over a four week period: The effect of gestational age at birth. *Early Hum Dev* **90**, 349–352 (2014).
232. Saul, T. *et al.* The Inter-rater Reliability of Echocardiographic Diastolic Function Evaluation Among Emergency Physician Sonographers. *J. Emerg. Med.* **51**, 411–417 (2016).
233. Vinereanu, D., Khokhar, A. & Fraser, A. G. Reproducibility of pulsed wave tissue Doppler echocardiography. *J. Am. Soc. Echocardiogr.* **12**, 492–9 (1999).
234. Mertens, L. *et al.* Targeted neonatal echocardiography in the neonatal intensive care unit: Practice guidelines and recommendations for training. *Eur. J. Echocardiogr.* **12**, 715–736 (2011).
235. Hirose, A. *et al.* Evolution of left ventricular function in the preterm infant. *J. Am. Soc. Echocardiogr.* **28**, 302–308 (2015).

236. Murase, M. Assessing ventricular function in preterm infants using tissue Doppler imaging. *Expert Rev. Med. Devices* **4440**, 325–338 (2016).
237. Méndez-Abad, P., Zafra-Rodríguez, P., Lubián-López, S. & Benavente-Fernández, I. NTproBNP is a useful early biomarker of bronchopulmonary dysplasia in very low birth weight infants. *Eur. J. Pediatr.* **178**, 755–761 (2019).
238. El-Khuffash, A., Davis, P. G., Walsh, K. & Molloy, E. J. Cardiac troponin T and N-terminal-pro-B type natriuretic peptide reflect myocardial function in preterm infants. *J. Perinatol.* **28**, 482–6 (2008).
239. Dasgupta, S., Aly, A. M., Malloy, M. H., Okorodudu, A. O. & Jain, S. K. NTproBNP as a surrogate biomarker for early screening of pulmonary hypertension in preterm infants with bronchopulmonary dysplasia. *J. Perinatol.* **38**, 1252–1257 (2018).
240. da Graca, R. L. *et al.* Longitudinal changes of brain-type natriuretic peptide in preterm neonates. *Pediatrics* **117**, 2183–9 (2006).
241. Breatnach, C. R., EL-Khuffash, A., James, A., McCallion, N. & Franklin, O. Serial measures of cardiac performance using tissue Doppler imaging velocity in preterm infants < 29 weeks gestations. *Early Hum. Dev.* **108**, 33–39 (2017).
242. Koestenberger, M. *et al.* Right Ventricular Performance in Preterm and Term Neonates: Reference Values of the Tricuspid Annular Peak Systolic Velocity Measured by Tissue Doppler Imaging. *Neonatology* **103**, 281–286 (2013).
243. Harada, K., Tsuda, A., Orino, T., Tanaka, T. & Takada, G. Tissue Doppler imaging in the normal fetus. *Int. J. Cardiol.* **71**, 227–34 (1999).

244. Koestenberger, M. *et al.* Systolic Right Ventricular Function in Preterm and Term Neonates: Reference Values of the Tricuspid Annular Plane Systolic Excursion (TAPSE) in 258 Patients and Calculation of Z-Score Values. *Neonatology* **100**, 85–92 (2011).
245. Saleemi, M. S. *et al.* Myocardial assessment using tissue doppler imaging in preterm very low-birth weight infants before and after red blood cell transfusion. *J. Perinatol.* **33**, 681–6 (2013).
246. Murase, M., Morisawa, T. & Ishida, A. Serial assessment of left-ventricular function using tissue Doppler imaging in premature infants within 7 days of life. *Pediatr. Cardiol.* **34**, 1491–1498 (2013).
247. Ciccone, M. M. *et al.* Different functional cardiac characteristics observed in term/preterm neonates by echocardiography and tissue doppler imaging. *Early Hum. Dev.* **87**, 555–558 (2011).
248. Eidem, B. W. *et al.* Impact of cardiac growth on doppler tissue imaging velocities: A study in healthy children. *J. Am. Soc. Echocardiogr.* **17**, 212–221 (2004).
249. Eriksen, B. H. *et al.* Myocardial function in premature infants: a longitudinal observational study. *BMJ Open* **3**, e002441 (2013).
250. Nestaas, E., Schubert, U., de Boode, W. P. & EL-Khuffash, A. Tissue Doppler velocity imaging and event timings in neonates: a guide to image acquisition, measurement, interpretation, and reference values. *Pediatr. Res.* **84**, 18–29 (2018).

251. Núñez-Gil, I. J. *et al.* Determinación de valores normalizados del desplazamiento sistólico del plano del anillo tricuspídeo (TAPSE) en 405 niños y adolescentes españoles. *Rev. Española Cardiol.* **64**, 674–680 (2011).
252. Bokiniec, R., Własienko, P., Borszewska-Kornacka, M. & Szymkiewicz-Dangel, J. Echocardiographic evaluation of right ventricular function in preterm infants with bronchopulmonary dysplasia. *Echocardiography* **34**, 577–586 (2017).
253. Seo, Y. H. & Choi, H. J. Clinical Utility of Echocardiography for Early and Late Pulmonary Hypertension in Preterm Infants: Relation with Bronchopulmonary Dysplasia. *J. Cardiovasc. Ultrasound* **25**, 124–130 (2017).
254. Zafra-Rodríguez, P., Méndez-Abad, P., Lubián-López, S. P. & Benavente-Fernández, I. NT-proBNP as an Early Marker of Diastolic Ventricular Dysfunction in Very-Low-Birth-Weight Infants. *Pediatr. Cardiol.* (2019). doi:10.1007/s00246-019-02125-z
255. Dini, F. L., Bajraktari, G., Zara, C., Mumoli, N. & Rosa, G. M. in *Advances in experimental medicine and biology* **1067**, 145–159 (2018).
256. Sherief, L. M. *et al.* Biomarkers and early detection of late onset anthracycline-induced cardiotoxicity in children. *Hematology* **17**, 151–156 (2012).
257. Akcan, A. B. B. B. *et al.* The efficacy of cardiac findings in assessing the outcome in preterms with bronchopulmonary dysplasia. *Indian J. Pediatr.* **80**, 896–902 (2013).
258. Behere, S., Alapati, D. & McCulloch, M. A. Screening Echocardiography and Brain Natriuretic Peptide Levels Predict Late Pulmonary Hypertension in Infants with Bronchopulmonary Dysplasia. *Pediatr. Cardiol.* **40**, (2019).

XI. ANEXOS

A. ARTÍCULOS CIÉNTIFICOS DE LA TESIS POR COMPENDIO

Received: 8 February 2019 | Accepted: 30 March 2019
DOI: 10.1111/echo.14348

ORIGINAL INVESTIGATION

Echocardiography WILEY

Reproducibility of the assessment of myocardial function through tissue Doppler imaging in very low birth weight infants

Paula Méndez-Abad MD ¹ | Pamela Zafra-Rodríguez MD |
Simón Lubián-López MD, PhD | Isabel Benavente-Fernández MD, PhD

Department of Neonatology, Puerta del Mar University Hospital, Cádiz, Spain

Correspondence
Paula Méndez-Abad, Department of Neonatology, Puerta del Mar University Hospital, Avenida Ana de Viya 21, 11009 Cádiz, Spain.
Email: pmendezab@gmail.com

Abstracts

Objectives: This study aims to analyze the variability between two trained neonatologists when performing consecutive echocardiograms using tissue Doppler imaging (TDI) and conventional methods in very low birth weight infant (VLBWI).

Methods: Two serial echocardiograms were performed in 30 VLBWI infants. The echocardiographic parameters analyzed were tricuspid annular plane systolic excursion (TAPSE), A', E', and S' waves, and myocardial performance index acquired by TDI (MPI-TDI) of both ventricles and shortening fraction (SF). The intra-observer and inter-observer agreements and the intra-operator agreement were analyzed using quantitative and qualitative statistical methods.

Results: The intra-observer agreement was very good, TAPSE, and TDI-derived parameters had an intra-class correlation (ICC) > 0.8. TDI-derived velocities had a coefficient of variation (COV) < 11%, while MPI-TDI had a COV between 20%–28%. The inter-observer agreement was excellent. There was greater variability when analyzing intra-operator agreement, with the least variable parameter being TAPSE. According to PABAK, the variability presented moderately substantial agreement.

Conclusions: Tricuspid annular plane systolic excursion is very reproducible between observers and operators. Measurements of TDI wave velocities are more reproducible than MPI-TDI. TDI is sufficiently reproducible in the VLBWI if adequate training is performed, and guidelines are followed to obtain standardized echocardiographic images.

KEYWORDS

Doppler tissue imaging, observer variation, reproducibility of results, very low birth weight infants

1 | INTRODUCTION

Echocardiography has been incorporated in neonatology units as an additional tool in the haemodynamic assessment of newborns. In recent years, the interest in applying new echocardiographic techniques, such as tissue Doppler imaging (TDI), to the study of the heart of the very low birth weight infant (VLBWI) has grown.¹

Tissue Doppler imaging uses Doppler to study myocardial movement and can detect myocardial dysfunction in adults and children earlier than conventional echocardiography.^{2–4} TDI might be able to provide more precise information on the myocardial function of the VLBWI.^{2,3} Values of normality have been described for children and healthy newborns,⁵ and studies in VLBWI have defined normal values according to gestational age (GA) and postmenstrual age (PMA).^{4,7}



NTproBNP is a useful early biomarker of bronchopulmonary dysplasia in very low birth weight infants

Paula Méndez-Abad¹ · Pamela Zafra-Rodríguez¹ · Simón Lubián-López¹ · Isabel Benavente-Fernández¹Received: 4 October 2018 / Revised: 11 February 2019 / Accepted: 12 February 2019 / Published online: 28 February 2019
© Springer-Verlag GmbH Germany, part of Springer Nature 2019

Abstract

Bronchopulmonary dysplasia (BPD) is a severe complication of prematurity that impacts survival and neurodevelopment. Currently, no early marker exists which could help clinicians identify which preterm infants will develop BPD. Given the evidence that NTproBNP is elevated in children with BPD, we hypothesized that it could be used as an early marker of BPD development. We conducted a prospective cohort study including very low birth weight infants (VLBWI) admitted to our NICU between January 2015 and January 2017 in which we determined serial NTproBNP levels on days 1 and 3 and then weekly, until 49 days of life. A total of 101 patients were recruited (mean birth weight 1152 g (SD 247.5), mean gestational age 28.9 weeks (SD 1.9)). NTproBNP levels differed among infants who did and did not develop BPD from 14 to 35 days of life with the greatest difference on day 14 of life (non-BPD group ($n = 86$): 1155 (IQR 852–1908) pg/mL, BPD ($n = 15$): 9707 (IQR 3212–29,560) pg/mL; $p = 0.0003$). The presence of HsPDA did not account for higher levels of NTproBNP at day 14 ($p = 0.165$). We calculated an optimal cutoff point of 2264 pg/mL at 14 days of life (sensitivity 100%, specificity 86% and AUC 0.93).

Conclusions: NTproBNP at 14 days of life could be used as an early marker of later BPD development in VLBWI.

What is Known:

• Children with BPD have elevated NTproBNP levels, which are related to the severity of BPD and the development of pulmonary hypertension.

What is New:

- NTproBNP at 14 days of life is higher in those who later develop BPD, regardless of the presence of hemodynamically significant patent ductus arteriosus.
- A calculated cutoff point of 2264 pg/mL of NTproBNP at 14 days has a sensitivity of 100% and specificity of 86% in the prediction of BPD.

Keywords Bronchopulmonary dysplasia · Pro-brain natriuretic peptide · Preterm infant · Biomarkers

Abbreviations

AUC Area under the curve
BNP Brain natriuretic peptide

BPD Bronchopulmonary dysplasia
CRIB Clinical risk index for babies
EDTA Ethylenediaminetetraacetic acid
GA Gestational age
HsPDA Hemodynamically significant patent ductus arteriosus
IQR Interquartile range
NEC Necrotizing enterocolitis
NPV Negative predictive value
NTproBNP N-terminal pro-brain natriuretic peptide
PDA Patent ductus arteriosus
PH Pulmonary hypertension
PMA Postmenstrual age
PPV Positive predictive value
ROC Receiver operator curve
ROP Retinopathy of prematurity
SD Standard deviation
Se Sensitivity

Communicated by Patrick Van Reempts

✉ Paula Méndez-Abad
pmendezab@gmail.com

Pamela Zafra-Rodríguez
pamesev@hotmail.com

Simón Lubián-López
slubian@yahoo.es

Isabel Benavente-Fernández
isabenavente@gmail.com

¹ Department of Neonatology, Puerta del Mar University Hospital, Avenida Ana de Viya 21, 11009 Cádiz, Spain



Myocardial Function Maturation in Very-Low-Birth-Weight Infants and Development of Bronchopulmonary Dysplasia

Paula Méndez-Abad^{1,2*}, Pamela Zafra-Rodríguez^{1,2}, Simón Lublán-López^{1,2} and Isabel Benavente-Fernández^{1,2}

¹ Department of Neonatology, Puerta del Mar University Hospital, Cádiz, Spain, ² Department of Pediatrics, Institute for Research and Innovation in Biomedical Sciences (INIBICA), Cádiz, Spain

OPEN ACCESS

Edited by:
Bernhard Resch,
Medical University of Graz, Austria

Reviewed by:
Ench Sorantin,
Medical University of Graz, Austria
Martin Koestenberger,
Medical University of Graz, Austria
Maximo Vento,
University and Polytechnic Hospital of
La Fe, Spain

***Correspondence:**
Paula Méndez-Abad
pmezab@gmail.com

Specialty section:
This article was submitted to
Neonatology,
a section of the journal
Frontiers in Pediatrics

Received: 18 August 2019
Accepted: 19 December 2019
Published: 17 January 2020

Citation:
Méndez-Abad P, Zafra-Rodríguez P,
Lublán-López S and
Benavente-Fernández I (2020)
Myocardial Function Maturation in
Very-Low-Birth-Weight Infants and
Development of Bronchopulmonary
Dysplasia. *Front. Pediatr.* 7:556.
doi: 10.3389/fped.2019.00556

Background: Myocardial function in very-low-birth-weight infants (VLBWIs) develops during early postnatal life, but different patterns of temporal evolution that might be related to the development of bronchopulmonary dysplasia (BPD) are not completely understood.

Methods: A prospective cohort study including VLBWIs admitted to our NICU from January 2015 to 2017 was conducted. Plasma N-terminal pro B type natriuretic peptide (NTproBNP) levels were measured, and echocardiograms were performed at 24 and 72 h of life and weekly thereafter until 36 weeks of postmenstrual age (PMA). We measured the tricuspid annular plane systolic excursion (TAPSE) by M-mode; the lateral tricuspid E', A', and S' waves; and the myocardial performance index (MPI) by tissue doppler imaging (TDI). The subjects were divided into non-BPD and BPD groups.

Results: We included 101 VLBWIs. The TAPSE and E', A', and S' waves increased while MPI-TDI decreased over time. Birth gestational age (GA) and postnatal PMA impacted these parameters, which evolved differently in those who developed BPD compared to those in the non-BPD group. The NTproBNP levels at 14 days of life and different echocardiographic parameters were associated with the development of BPD in different multivariate models.

Conclusion: TAPSE and TDI values depend on GA and PMA and follow a different temporal evolution that is related to the later development of BPD. Combined biochemical and echocardiographic biomarkers can help identify which VLBWIs are at higher risk of developing BPD.

Keywords: bronchopulmonary dysplasia, preterm infants, myocardial function, N-terminal pro B type natriuretic peptide, tissue doppler imaging, targeted neonatal echocardiography, biomarkers, tricuspid annular plane systolic excursion

B. HOJA DE INFORMACIÓN Y CONSENTIMIENTO INFORMADO

HOJA DE INFORMACIÓN AL PARTICIPANTE EN UN ESTUDIO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA

Título del estudio: MARCADORES ECOCARDIOGRÁFICOS DE VENTRÍCULO DERECHO COMO FACTOR PREDICTOR DE DISPLASIA BRONCOPULMONAR EN RECIÉN NACIDOS PREMATUROS DE MUY BAJO PESO

Investigador principal: Paula Méndez Abad. UGC Pediatría. Neonatología Centro: Hospital Universitario Puerta del Mar

INTRODUCCION

Se le invita a participar en un estudio que ha sido aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica de Cádiz.

Por favor, lea esta hoja informativa con atención. El Dra. Paula Méndez Abad le aclarará las dudas que le puedan surgir.

PARTICIPACIÓN VOLUNTARIA

Su participación en este estudio es voluntaria y usted puede anular su decisión y retirar el consentimiento en cualquier momento sin que por ello se altere su relación con el médico ni se produzca perjuicio en su tratamiento o en la atención que usted pueda necesitar.

DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO

El objetivo de este estudio consiste en identificar mediante ecocardiografía parámetros que se modifiquen precozmente y puedan identificar a aquellos recién nacidos pretérminos con mayor riesgo de padecer displasia broncopulmonar. Para ello se le realizarán ecocardiografías seriadas desde el nacimiento a las 36 semanas de edad corregida (primeras 24 horas, 3o días, 7o día y semanales hasta cumplir las 36 semanas de edad corregida) realizando en ellas, además de las determinaciones estándares, la adquisición de parámetros ecocardiográficos adicionales. Usted no tendrá que acudir al hospital una vez este de alta salvo a sus revisiones derivadas de la patología de su hijo, si las hubiera.

La duración estimada del estudio es de dos años.

En este estudio participarán recién nacido pretérminos de muy bajo peso al nacer.

No se prevé ninguna intervención que no esté contemplada en la atención sanitaria habitual para el diagnóstico o seguimiento de recién nacidos prematuros.

Se registrarán en una base de datos y de forma anónima los datos del paciente extraídos de la historia clínica, hallazgos ecocardiográficos y resultados bioquímicos para su posterior análisis. No se prevé la conservación de muestra biológica alguna.

BENEFICIOS Y RIESGOS DERIVADOS DE SU PARTICIPACIÓN EN EL ESTUDIO

La información que se obtenga servirá para ampliar el conocimiento científico sobre la displasia broncopulmonar, sobre todo para identificar a aquellos recién nacidos pretérminos con mayor riesgo de padecerla y puedan beneficiarse de intervenciones precoces. Es posible que usted no obtenga ningún beneficio para su salud por participar en este estudio.

COMPENSACIÓN ECONÓMICA

Su participación en el estudio no supondrá ningún gasto para usted.

CONFIDENCIALIDAD

Sus datos serán tratados con la más absoluta confidencialidad según lo dispuesto en la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre de Protección de Datos de Carácter Personal. De acuerdo a lo que establece la legislación mencionada, usted puede ejercer los derechos de acceso, modificación, oposición y cancelación de datos, para lo cual deberá dirigirse al investigador responsable del estudio, Dra. Paula Méndez Abad (neohupm@gmail.com/ 956002349).

Los datos recogidos para el estudio estarán identificados mediante un código y sólo el investigador principal/colaboradores podrán relacionar dichos datos con usted y con su historia clínica.

Si se publican los resultados del estudio, sus datos personales no serán publicados y su identidad permanecerá anónima.

FINANCIACIÓN

Este estudio no dispone de ninguna fuente de financiación

RETIRADA DEL CONSENTIMIENTO

Usted puede retirar su consentimiento en cualquier momento sin tener que dar explicaciones. También debe saber que puede ser excluido del estudio si los investigadores del estudio lo consideran oportuno.

Usted tiene derecho a estar informado de cualquier proyecto en el cual se utilicen sus datos y no estuviera previsto en este estudio. El investigador podría tener que pedirle un nuevo consentimiento que usted podría rechazar.

Antes de firmar, lea detenidamente el documento, haga todas las preguntas que considere oportunas, y si lo desea, consúltelo con todas las personas que considere necesario. En caso de duda debe dirigirse al Dra. Paula Méndez Abad.

Firmas:

Firma del paciente/representante legal:

Nombre: Fecha:

Firma del Investigador:

Nombre: Fecha:

CONSENTIMIENTO DEL REPRESENTANTE

Título del estudio: MARCADORES ECOCARDIOGRÁFICOS DE VENTRÍCULO DERECHO COMO FACTOR PREDICTOR DE DISPLASIA BRONCOPULMONAR EN RECIÉN NACIDOS PREMATUROS DE MUY BAJO PESO

Yo (nombre y apellidos)

_____ en calidad de
_____ (relación con el
participante) de _____
(nombre del participante en el estudio)

He leído y comprendido la hoja de información sobre el estudio. He podido hacer preguntas sobre el estudio.

He recibido respuestas satisfactorias a mis preguntas

He recibido suficiente información sobre el estudio.

He hablado con:

· _____
(nombre del investigador)

Comprendo que la participación es voluntaria.

Comprendo que puede retirarse del estudio:

1o Cuando quiera

2o Sin tener que dar explicaciones.

3o Sin que esto repercuta en sus cuidados médicos.

presencia se ha dado a

En mi

(nombre del participante en el estudio) toda la información pertinente adaptada a su nivel de entendimiento y está de acuerdo en participar.

Y presto mi conformidad con que

_____ (nombre del
participante en el estudio) participe en este estudio.

FECHA: FIRMA DEL REPRESENTANTE

C. INFORME FAVORABLE COMITÉ DE ÉTICA



Servicio Andaluz de Salud
CONSEJERÍA DE SALUD

D. * MÓNICA SALDAÑA VALDERAS COMO SECRETARIA DEL COMITÉ DE ÉTICA DE LA
INVESTIGACIÓN DE CÁDIZ

HACE CONSTAR

Que en su reunión de fecha 20 de diciembre de 2016 se ha revisado el estudio de investigación promovido por el Dr. Simón Lubian López del cual es investigador principal y titulado: **Marcadores ecocardiográficos de ventrículo derecho como factor predictor de displasia broncopulmonar en recién nacidos pretérmino de muy bajo peso.**

Y hace constar que el citado proyecto es viable.

Que presenta suficiente rigor metodológico.

Que la evaluación de costes económicos es correcta.

Que con respecto a su vertiente ética el proyecto cumple los requisitos necesarios de idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio.

Y que este Comité acepta que dicho estudio sea realizado en el siguiente centro y por el siguiente Investigador Principal:

Centro	Investigador	UGC
Hospital Universitario Puerta del Mar	D. Simón Lubian López	Pediatría

Y para que así conste, firmo la presente en Cádiz a 20 de diciembre de 2016

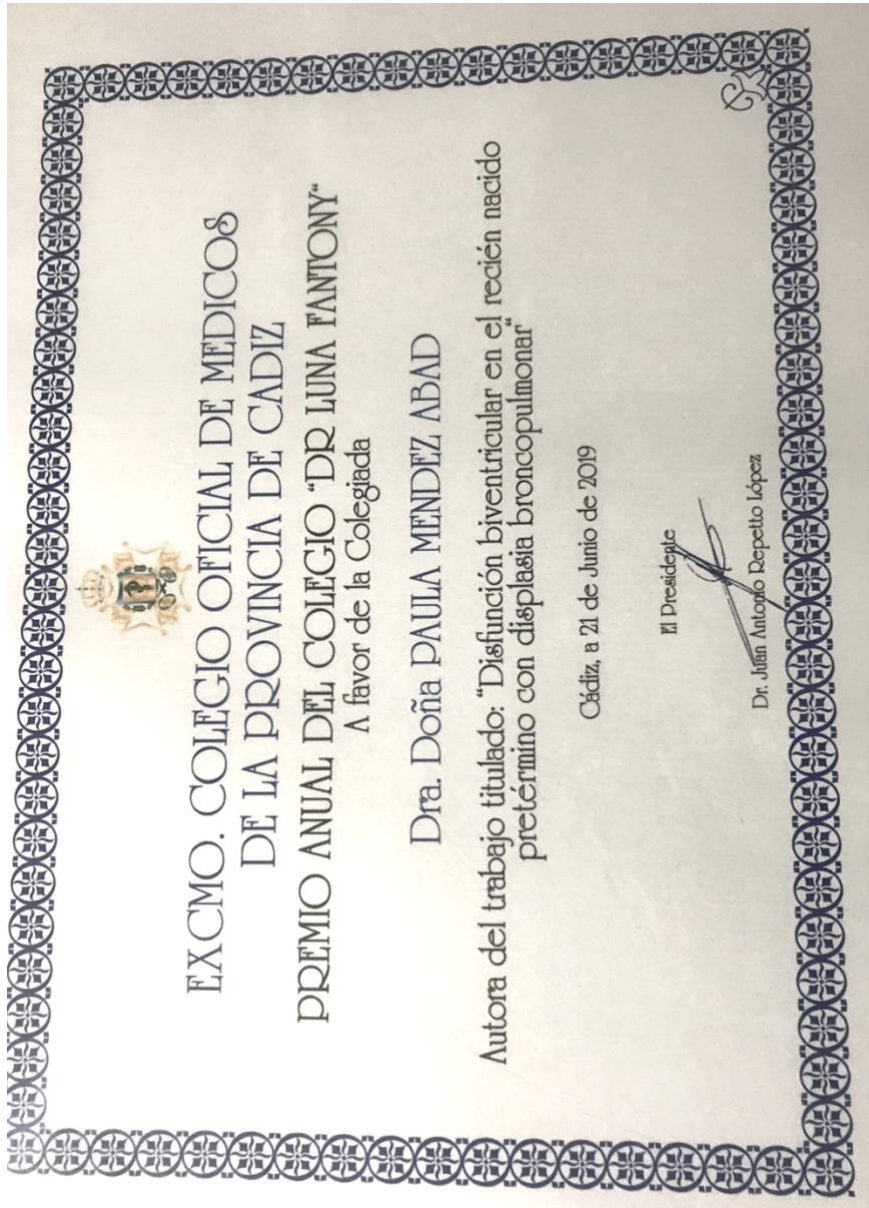


HOSPITAL UNIVERSITARIO PUERTA DEL MAR

Avenida Arco de Triunfo, 21 - 11009 Cádiz
Teléfono 956 00 21 00 - secc@puertamar.com

D. PRODUCCIÓN CIENTÍFICA EN RELACIÓN
A LA TESIS

1. PREMIO COLEGIO DE MÉDICOS



2. PUBLICACIÓN CIENTÍFICA

Pediatric Cardiology
<https://doi.org/10.1007/s00246-019-02125-z>

ORIGINAL ARTICLE



NT-proBNP as an Early Marker of Diastolic Ventricular Dysfunction in Very-Low-Birth-Weight Infants

Pamela Zafra-Rodríguez¹ · Paula Méndez-Abad¹ · Simón P. Lubián-López¹ · Isabel Benavente-Fernández¹

Received: 20 March 2019 / Accepted: 22 May 2019
 © Springer Science+Business Media, LLC, part of Springer Nature 2019

Abstract

The objective is to examine the correlation between plasma levels of N-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-proBNP) and tissue Doppler imaging (TDI) echocardiographic parameters in the first 28 days of life in very-low-birth-weight infants (VLBWI). VLBWI admitted to the Neonatal Intensive Care Unit (NICU) at Hospital Puerta del Mar, Spain, from January 2015 to January 2017 were prospectively enrolled. Weekly determination of plasma NT-proBNP (pg/mL), and echocardiograms were done during the first 28 days of life. 101 preterm infants with a mean GA of 28.85 weeks (± 1.85 SD) and mean birth weight of 1152 g (± 247.4 SD) were included. A total of 483 echocardiograms and 139 NT-proBNP determinations were performed. We found a negative correlation between plasma NT-proBNP levels and diastolic velocities: mitral A' ($\rho = -0.15, p = 0.04$), mitral E' ($\rho = -0.17, p = 0.02$), tricuspid A' ($\rho = -0.20, p = 0.006$), tricuspid E' ($\rho = -0.24, p = 0.0009$). In the first 24 h of life, NT-proBNP levels were strongly correlated with mitral A' and E' velocities in patients with no patent ductus arteriosus (PDA) ($\rho = -0.75, p = 0.04$). In preterm patients, elevated NT-proBNP levels are related to worse diastolic myocardial function. In the first 24 h, this correlation is much stronger in the absence of PDA.

Keywords Biomarkers · NT-proBNP · Patent ductus arteriosus · Preterm infants · Tissue Doppler

Abbreviations

BNP	B-type natriuretic peptide
EDTA	Ethylenediaminetetraacetic acid
LV	Left ventricle
MPI	Myocardial performance index
NICU	Neonatal Intensive Care Unit
NT-proBNP	N-terminal pro-brain natriuretic peptide
PDA	Patent ductus arteriosus
SD	Standard deviation
SF	Shortening fraction
TDI	Tissue Doppler imaging
VLBWI	Very-low-birth-weight infants

Introduction

The myocardium of very-low-birth-weight infants (VLBWI) has fewer contractile elements, more water content and an immature sarcoplasmic reticulum [1], limiting its ability to adequately respond to the challenges of postnatal transition and extrauterine life [2, 3].

Previous studies have suggested that circulatory disorders occurring in the early neonatal period may be related to serious complications, such as intraventricular hemorrhage, periventricular leukomalacia, neonatal death and neurodevelopmental deficits [4–8].

Systolic myocardial function has been the main focus of study over the past decades, yet in recent years, an increasing body of research suggests that diastolic dysfunction may precede systolic dysfunction [4]. Moreover, diastolic function plays a key role in the evolution of chronic lung disease in the presence of a hemodynamically significant patent ductus arteriosus (PDA) [9, 10]. Recent studies suggest that left ventricle diastolic function during the first day of life is also related to respiratory morbidity [10].

While echocardiography is a useful tool for the assessment of the cardiovascular status of VLBWI [3], conventional modes have limitations when evaluating diastolic

Electronic supplementary material The online version of this article (<https://doi.org/10.1007/s00246-019-02125-z>) contains supplementary material, which is available to authorized users.

✉ Pamela Zafra-Rodríguez
 pamesev@hotmail.com

¹ Department of Neonatology, “Puerta del Mar” University Hospital, Avda. Ana de Viya, 21, 11009 Cadiz, Spain

Published online: 07 June 2019

Springer

3. COMUNICACIONES A CONGRESO INTERNACIONAL



CERTIFICATE OF PARTICIPATION

Zafra P., Méndez P., Benavente I., Lubián S.P.

have participated with the Moderated Poster

EVOLUTION OF NT-PROBNP IN THE FIRST 28 DAYS OF LIFE IN VERY LOW BIRTH WEIGHT INFANTS

in the **53 Annual Meeting of the Association for European Paediatric and Congenital Cardiology**, which was held in FIBES (Seville, Spain) from the 15th of May to the 18th of May of 2019.

A handwritten signature in black ink, appearing to read "Dimpna C. Albert".

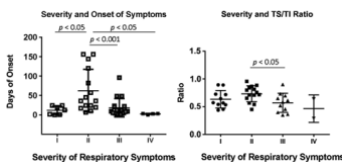
Dr. Dimpna C. Albert
Chairman of the Local Organising
Committee

and/or esophageal symptoms during infancy and childhood. Variable degree of respiratory symptoms has been attributed to the tightness of the ring, but the relationship between the two has not been established. We tested whether the degree of tracheal obstruction correlates with the severity of respiratory symptoms in patients with vascular ring.

Methods: We retrospectively reviewed 61 patients with isolated vascular ring who underwent surgical repair and studied their clinical presentation and the anatomical size of trachea at the time of diagnosis. The respiratory symptoms were classified as I) no symptoms ($n = 19$), II) mild symptoms (cough, snoring, loud breathing, or stridor; $n = 21$), III) moderate symptoms with respiratory functional abnormalities (increased work of breathing or recurrent respiratory infection; $n = 17$), and IV) life threatening conditions (cyanosis, apnea, or cardiopulmonary arrest; $n = 4$). The airway diameter was measured by either CT or MRI. Tracheal narrowing was assessed by the ratio of the narrowest tracheal diameter (TS) to the narrowest diameter at the thoracic inlet (TI).

Results: The onset of symptoms was earlier (median of 11.5 weeks in IV compared to 9 months and 3 years in group III and II, respectively (both $p < 0.05$). Among symptomatic groups, there was weak positive correlation between the severity of symptoms and the degree of tracheal stenosis. Post-operative hospital days tended to be longer in patients with severe symptoms (II: 3.3 ± 1.2 days, III: 6.3 ± 5.8 days, and IV: 8.0 ± 2.0 days). Group I showed the widest variation of the all groups.

Conclusions: Although the degree of tracheal narrowing did not correlate with either onset or severity of symptoms, patients with severe respiratory symptoms tended to become symptomatic earlier. There may be other factors contributing to the severity of respiratory symptoms.



MP2-12 Myofiber organization in the failing systemic right ventricle of congenital heart diseases

Campanale C.M. (1), Scherer B. (2), Afacan O. (2), Majeed A. (2), Warfield S. (2), Sanders S.P. (2)
Ospedale Pediatrico "Bambino Gesù" Roma, Italy (1); Boston Children's Hospital (2).

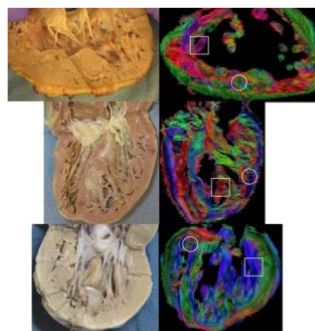
Basis: Heart failure and arrhythmia are common complications in patients with a systemic right ventricle. Magnetic resonance imaging (MRI) studies have shown microstructural alterations in left ventricular myocardium of hearts affected by genetic and acquired cardiac diseases. In this work, we tested the hypothesis that myofiber architecture is abnormal in the systemic RV of explanted, failing hearts affected by congenital diseases.

Methods: We used diffusion-weighted magnetic resonance imaging (DW-MRI) (3T Siemens Skyra) to examine 3 failing hearts explanted at transplantation from young patients (5–19 years) with a systemic right ventricle and a pulmonary left ventricle (1 case).

DW MRI was acquired with a pulsed gradient spin echo sequence, single shot EPI readout and $1.5 \times 1.5 \times 1.5$ mm spatial resolution. Our gradient scheme contained 4 $b=0$ /mm² images and 3 shells ($b=1000, 1500, 2000$ /mm²) of 30 gradients each. Nine averages were acquired with both AP and PA phase encoding directions. Diffusion compartment imaging was computed to separate the free diffusive component representing free water from an anisotropic component characterizing the orientation and diffusion characteristics of myofibers. The orientation of each anisotropic compartment was displayed in glyph format and used for qualitative description of myofibers and for construction of tractograms. Blocks of ventricular myocardium were removed for comparison with diffusion imaging.

Results: The hypertrophied systemic RV has an endocardial layer, comprising about 2/3 of the wall thickness, composed of hypertrophied trabeculae and an epicardial layer of circumferential myofibers somewhat like normal (Fig). Smaller trabeculae are organized with parallel fibers while larger, composite bundles show myofiber disarray, largely between component trabeculae. The apical whorl is disrupted and we observed myocardial whorls or vortices and abrupt fiber tract interruptions in multiple regions away from the apex. Histological exam of tissue blocks removed after imaging confirmed the diffusion imaging findings.

Conclusion: Myofiber organization is abnormal in the failing systemic right ventricle and might be an important substrate for heart failure and arrhythmia. It is unclear if the abnormal myofiber organization is due to hemodynamic factors or intrinsic developmental problems.



HLHS (top), CTGA (middle) and DIRV (bottom). Small trabeculae with coherent fibers (boxes) and vortices (circles). Note marked disarray between trabeculae.

MP3-1 Evolution of NT-proBNP in the first 28 days of life in very low birth weight infants

Zafra P., Méndez P., Bonavente I., Lubión S.P.
HU Puerta del Mar, Cádiz, Spain

Objectives: To examine the evolution of plasmatic levels of N-terminal cerebral natriuretic propeptide (NT-proBNP) in the first 28 days of life of very low birth weight infants (VLBW) both in the presence and absence of ductus arteriosus

4. COMUNICACIONES A CONGRESO Y JORNADAS NACIONALES



IV JORNADAS DE INVESTIGACIÓN DE LA SENEo

PAULA MÉNDEZ ABAD

ha presentado la comunicación titulada:

NTPROBNP como marcador precoz de displasia broncopulmonar

**Méndez-Abad P, Zafra-Rodríguez P,
Benavente-Fernández I, Lubián-López S**

Madrid, 19 de octubre de 2018

Dra. María Cernada Badía
Secretaría General de la SENEo



CERTIFICADO DE PRESENTACIÓN

El Comité del XXVII Congreso de Neonatología y Medicina Perinatal
VII Congreso de Enfermería Neonatal,

Certifica que los autores:

Fatima Rivera Rodriguez, Paula Méndez Abad, Pamela Zafrá Rodriguez, Isabel
Benavente Fernandez

han presentado el trabajo aceptado como Comunicación póster titulado:

SOPORTE RESPIRATORIO EN RECIÉN NACIDOS PRETÉRMINO DE MUY BAJO PESO Y POSTERIOR DESARROLLO DE DISPLASIA BRONCOPULMONAR

En el XXVII Congreso de Neonatología y Medicina Perinatal – VII Congreso de
Enfermería Neonatal,
Celebrado en Madrid del 2 al 4 de octubre de 2019

DOCUMENTO FIRMADO DIGITALMENTE

Manuel Sánchez Luna
Presidente del Comité Organizador SENeO

Isabel Izquierdo Macián
Presidente del Comité Científico SENeO



CERTIFICADO DE PRESENTACIÓN

El Comité del XXVII Congreso de Neonatología y Medicina Perinatal
VII Congreso de Enfermería Neonatal,

Certifica que los autores:

PAMELA ZAFRA RODRIGUEZ, PAULA MENDEZ ABAD, SIMON LUBIAN LOPEZ,
ISABEL BENAVENTE FERNANDEZ

han presentado el trabajo aceptado como Comunicación oral titulado:

**PROPÉPTIDO NATRIURÉTICO CEREBRAL N-TERMINAL Y DOPPLER TISULAR EN
PREMATUROS DE MUY BAJO PESO**

En el XXVII Congreso de Neonatología y Medicina Perinatal – VII Congreso de
Enfermería Neonatal,
Celebrado en Madrid del 2 al 4 de octubre de 2019

DOCUMENTO FIRMADO DIGITALMENTE

Manuel Sánchez Luna
Presidente del Comité Organizador SENEo

Isabel Izquierdo Macián
Presidente del Comité Científico SENEo



CERTIFICADO DE PRESENTACIÓN

El Comité del XXVII Congreso de Neonatología y Medicina Perinatal
VII Congreso de Enfermería Neonatal,

Certifica que los autores:

Paula Méndez Abad, Pamela Zafra Rodriguez, Simón Lubián López, Isabel Benavente Fernandez

han presentado el trabajo aceptado como Comunicación póster titulado:

EVOLUCIÓN POSTNATAL DE LA FUNCIÓN MIOCÁRDICA DE RECIEN NACIDOS PREMATUROS DE MUY BAJO PESO

En el XXVII Congreso de Neonatología y Medicina Perinatal – VII Congreso de
Enfermería Neonatal,
Celebrado en Madrid del 2 al 4 de octubre de 2019

DOCUMENTO FIRMADO DIGITALMENTE

Manuel Sánchez Luna
Presidente del Comité Organizador SENeo

Isabel Izquierdo Macián
Presidente del Comité Científico SENeo