

La relación cambiante entre la displasia broncopulmonar y la cognición en niños muy prematuros

Jane E. Brumbaugh (Brumbaugh.Jane@mayo.edu), Tarah T. Colaizy, Neel M. Patel, Jonathan M. Klein

ABSTRACT

Objetivo: caracterizar la relación entre la severidad de la displasia broncopulmonar (DBP) y la cognición en la era post-surfactante.

Métodos: Este fue un análisis retrospectivo de una cohorte de un solo centro de infantes nacidos entre 2009-2012. Los criterios de inclusión fueron: ingreso dentro de las 48 hrs de nacer, edad gestacional 22-0/7- 31-0/7, PN 400-1500 g y evaluación con Test de Bayley III a los 18-26 meses de edad corregida. Los infantes (n=151) fueron clasificados según severidad de DBP con la definición del grupo de trabajo NIH. Se realizaron un modelado lineal generalizado y regresión logística multivariada.

Resultados: El score cognitivo de Bayley no estuvo asociado con la severidad de de DBP en el análisis univariado ($p= 0.053$) o multivariado ($p= 0.503$). Alrededor del 27% de los infantes con ausencia o leve DBP, 33% de los infantes con DBP moderada y 40% de infantes con DBP severa tuvieron un score cognitivo <85 . No hubo diferencias en los riesgos de score cognitivo <85 basados en la severidad de DBP en los análisis univariado ($p=0.485$) o multivariado ($p= 0.225$). Todos los infantes con score cognitivo <70 tuvieron DBP severa, pese a que la asociación entre score cognitivo <70 y severidad de DBP no fue significativa.

Conclusión: No encontramos efecto independiente del nivel de severidad de la DBP sobre la cognición. La posibilidad de un score cognitivo <85 no estuvo asociada con la severidad de la DBP.

INTRODUCCIÓN

La displasia broncopulmonar (DBP) continúa siendo una complicación mayor para niños nacidos prematuramente. La mejoría de la sobrevida a edades gestacionales menores (22-31 semanas de gestación) en conjunto con terapias tales como el surfactante y enfoques más gentiles para ventilación han resultado en diferentes manifestaciones de DBP de las originalmente descritas por Northway y otros (1). La DBP moderna muestra una falta de desarrollo pulmonar en vez del pulmón cicatricial y dañado de la DBP clásica. Comprende una nueva enfermedad del pulmón de severidad variable que va desde

alveolarización normal a enfermedad severa marcada por el remodelamiento vascular, edema intersticial y fibrosis (2).

Con los avances en la ventilación neonatal, más infantes prematuros han sobrevivido hasta el alta y el foco ha cambiado de la mortalidad hacia las morbilidades asociadas con la prematurez. Clásicamente, la DBP ha sido considerada un factor de riesgo para pobres resultados del neurodesarrollo. En niños de muy bajo peso de nacimiento (MBPN) nacidos en 1982-1986, la historia de DBP predecía los resultados del neurodesarrollo en la edad escolar (3). En otra cohorte nacida en los Estados Unidos, los niños con historia de DBP tuvieron CI más bajo y tuvieron más probabilidades de recibir servicios de educación especial a los 8 años que los niños MBPN sin DBP (4). Resultados similares fueron demostrados en una cohorte australiana de niños con historia de DBP (5). Más recientemente, en una cohorte de niños MPT en Holanda, la DBP fue un factor de riesgo significativo para variaciones en la función neurocognitiva a los 5 años después de ajustar por factores socio demográficos y características al nacer (6).

A lo largo de los últimos 30 años, la definición de DBP ha evolucionado junto con la población de pacientes (3-6). Frecuentemente, DBP es diagnosticada clínicamente por el uso de oxígeno suplementario a las 36 semanas de edad postmenstrual según lo descrito por Shennan y otros (7). La DBP moderna se caracteriza por menos alvéolos y microvasculatura pulmonar menos desarrollada como resultado de la ventilación más suave, uso de corticoides prenatales y terapia con surfactante en niños de una EG menor y menor PN (8). Recientemente, Walsh y colegas introdujeron la definición fisiológica de DBP (9). Esto resultó en una reducción de las tasas de DBP de 35% a 25% y menor variabilidad en la incidencia de DBP entre centros dentro del Instituto Nacional de Salud y Desarrollo Humano Eunice Kennedy Shriver- Red de Investigación Neonatal (NRN) (10). Concurrentemente, Ehrenkranz y otros (11) validaron la definición del consenso del Workshop NIH 2000 para niveles de severidad de DBP que incorporó un espectro de severidad desde leve a severa. Ellos encontraron que en la medida que la severidad de la DBP empeoraba, así lo hacía la incidencia de pobres resultados del neurodesarrollo. Similarmente, Short y otros (12) encontraron una asociación entre la severidad de DBP y cognición, habilidades motoras y lenguaje a los tres años así como la cognición y necesidades de servicios especiales de educación a los 8 años en una cohorte de niños mayores nacidos 1989-1991.

La DBP es una medida común de resultado en neonatología pero la definición clínica simple de DBP, el uso de oxígeno suplementario a las 36 semanas de edad postmenstrual (7), puede no distinguir exactamente entre infantes afectados por diferentes grados de enfermedad pulmonar. Esta definición no da cuenta de la variabilidad en la práctica clínica y entre centros en el uso del oxígeno suplementario así como en indicaciones alternativas para el uso de O₂ tales como la retinopatía del prematuro (ROP) (13). Aplicar datos históricos en cuanto a la relación entre DBP y neurodesarrollo puede sobreestimar el impacto de la DBP sobre los resultados del desarrollo para la DBP leve a moderada hoy.

El objetivo de este estudio fue evaluar la relación entre la severidad de la DBP según define el Grupo NIH y los resultados cognitivos entre infantes MBPN. Nuestra hipótesis fue que las formas leves y moderadas de DBP podrían no mostrar una asociación con resultados adversos del neurodesarrollo a los 18-22 meses de edad corregida, mientras que la DBP severa podría continuar asociada con peor cognición en la era postsurfactante.

MÉTODOS

Condujimos el análisis retrospectivo de una cohorte de un solo centro de niños asistidos en los Hospitales y Clínicas de la ciudad de Iowa en 2009-2012. Los criterios de inclusión fueron los siguientes: ingreso dentro de las 48 horas de nacido, EG entre 22-0/7 y 31-6/7 semanas, PN entre 400 y 1500 grs y test de Bayley en la infancia. Excluimos los nacidos fuera del Hospital que fueron admitidos después de las 48 horas de vida, infantes con anomalías congénitas mayores e infantes en quienes no se intentó resucitación al nacer. Un total de 166 infantes cumplieron los criterios de inclusión y exclusión. Todos los datos fueron tomados de los registros médicos maternos y del infante. El Comité de Revisión Institucional de la Universidad de Iowa aprobó el estudio sin necesidad de consentimiento.

Los datos maternos recolectados incluyeron exposición a corticoides antenatales, la presencia de corioamnionitis y el modo de parto. EG fue calculada a partir de la fecha probable de parto determinada por el último período menstrual o ultrasonido (según criterio del obstetra). Los datos neonatales recolectados incluyeron EG al nacer, información demográfica, apoyo respiratorio a los 28 días, apoyo respiratorio a las 36 semanas, síndrome de dificultad respiratoria (SDR), sepsis temprana, sepsis tardía, enterocolitis necrotizante (ECN), persistencia de ductus arterioso (DAP), hemorragia intraventricular (HIV), leucomalacia ventricular (LPV), convulsiones, ROP

requiriendo fotocoagulación con láser y cirugía mayor. DBP fue definida como se muestra en la Tabla 1.

El resultado primario fue el score compuesto cognitivo de Bayley III en una escala continua administrada a los 18-26 meses de edad corregida (14). El Bayley determina tres dominios claves del desarrollo a través de la observación directa del infante: cognición, lenguaje (receptivo y expresivo) y motor (grueso y fino). El score compuesto para cada dominio tiene una media de 100 y un DS de 15. Resultados secundarios incluyeron score cognitivo <70, score cognitivo de Bayley <85, el score Bayley compuesto de Lenguaje y el motor. Los infantes elegibles para la evaluación Bayley incluyeron infantes participando en estudios patrocinados por la NRN, incluyendo todos los infantes nacidos en el Hospital con <27 semanas de gestación así como infantes de mayor EG enrolados en trabajos clínicos. El Bayley fue administrado por la misma enfermera para todos los infantes.

La sepsis precoz con cultivos positivos fue definida como un hemocultivo positivo obtenido dentro de los primeros tres días de vida. La sepsis tardía con cultivo positivo fue definida como un hemocultivo positivo obtenido más allá de los tres días de vida. NEC se definió como estadio 2 o superior basado en los criterios de Bell (15). DAP se definió por la presencia en el ecocardiograma. Ultrasonidos craneales de tamizaje se llevaron a cabo aproximadamente en la primera semana de edad cronológica y a las 36 semanas de edad postmenstrual. HIV detectada por ultrasonido fue clasificada I-IV basados en la clasificación de Papille (16). LPV fue definida como injuria de sustancia blanca en la ecografía cerebral. Parálisis cerebral se definió como tono o reflejos musculares pasivos anormales con el Sistema de Clasificación de Función Motora Gruesa nivel ≥ 2 (17). La ceguera fue definida como la visión bilateral <20/200. El déficit auditivo fue definido como la incapacidad para comprender órdenes del examinador y comunicar, con o sin amplificación. Definiciones de déficit sensorial fueron tomadas del Manual de Operaciones del Estudio de Seguimiento NRN.

El análisis de datos fue realizado utilizando el software SAS (Versión 9.4, SAS Institute Inc., Cary, NC, USA). Se emplearon estadísticas descriptivas para detallar la cohorte de infantes basadas en el estado de DBP. Un modelo multivariado caracterizó la relación entre severidad de DBP y cognición al par que se ajustó para otros predictores, incluyendo PN, sepsis, HIV y LPV. Se realizó

un modelo lineal generalizado para predictores del score cognitivo. Un valor de $p < 0.05$ se consideró estadísticamente significativo.

Tabla 1 Clasificación de la gravedad de BPD

Clasificación BPD después del nacimiento en RN <32 semanas	Definición
Ninguna	O2 suplementario <28 días y en aire ambiente a las 36 sem EPC
Leve	O2 suplementario ≥ 28 días y en aire ambiente o cánula nasal con FiO_2 0.21 a las 36 sem EPC o al alta (si esta ocurre antes de 36 sem EPC)
Moderada	O2 Suplementario ≥ 28 días y O2 con $FiO_2 > 0.21$ y < 0.30 a las 36 sem EPC o al alta (si esta ocurre antes de 36 sem EPC)
Grave	O2 suplementario ≥ 28 días y suplementación O2 con $FiO_2 \geq 0.30$ o VPP no invasiva (independientemente del FiO_2) a las 36 sem EPC o al alta (si esta ocurre antes de 36 sem EPC)

EPCP: Edad postconcepcional

RESULTADOS

Características perinatales

De los 166 infantes que cumplieron ambos criterios de inclusión y exclusión, 151 (91%) completaron su evaluación de seguimiento con BSID-III. La mediana de EG de la muestra fue 26.57 semanas (RIQ 24.86-28.00). Como se esperaba, la EG varió a lo largo del espectro del nivel de severidad de DBP con la mediana de gestación más baja en los clasificados DBP severa y la mayor mediana de EG en los clasificados como no/leve DBP ($p < 0.0001$) (Tabla 2). Igualmente, PN varió con la severidad de DBP con los infantes más pequeños en la clasificación DBP severa y los más grandes en la clasificación no/leve DBP ($p < 0.0001$). La corioamnionitis materna ($p = 0.210$) y la exposición a esteroides antenatales ($p = 0.333$) fueron similares en todos los niveles de severidad.

Tabla 2. Características perinatales - morbilidades neonatales en niños en Seguimiento, y severidad de la DBP.

	Todos N= 151	Sin DBP o DBP leve N= 26	DBP Moderada N= 42	DBP Severa N=83	P
Características maternas					
Carionemionitis (%)	12/151 (8)	0/26 (0)	3/42 (7)	9/83 (10)	0.210
Esteroides antenatales (%)	140/150 (93)	25/26 (96)	41/42 (98)	74/82 (90)	0.333
Cesárea (%)	103/151 (68)	17/26 (65)	31/42 (74)	55/83 (66)	0.655
Características Neonatales					
Edad gestacional (sem)	26.57	28.43	27.57	25.57	<0.0001
Mediana (IDR)	(24.86-28.00)	(27.86-31.14)	(26.14-29.71)	(24.14-26.71)	
Peso al nacer (grs)	860	978	923	721	<0.0001
Mediana (IDR)	(678-997)	(898-1003)	(827-1129)	(531-914)	
PEG (%)	13/151 (9)	3/26 (12)	2/42 (5)	8/83 (10)	0.484
Sexo masculino (%)	68/151 (45)	11/26 (42)	17/42 (40)	40/83 (48)	0.682
Raza					
Blanca (%)	112/151 (74)	18/26 (69)	34/42 (81)	60/83 (72)	0.022
Negra (%)	18/151 (12)	4/26 (15)	0/42 (0)	14/83 (17)	
Otra (%)	21/151 (14)	4/26 (15)	8/42 (19)	9/83 (11)	
Etnicidad no hispana	139/151 (92)	22/26 (85)	38/42 (90)	79/83 (95)	0.170
Morbilidad Neonatal					
SDR (%)	151/151 (100)	26/26 (100)	42/42 (100)	83/83 (100)	1
Sepsis precoz, cultivo positivo (%)	5/151 (3)	2/26 (8)	1/42 (2)	2/83 (2)	0.378
Sepsis inicio tardía, cultivo positivo (%)	20/151 (13)	2/26 (8)	3/42 (7)	15/83 (18)	0.154
ECN (%)	11/151 (7)	2/26 (8)	3/42 (7)	6/83 (7)	1
ECN quirúrgica (%)	5/151 (3)	1/26 (4)	2/42 (5)	2/83 (2)	0.581
DAP (%)	92/151 (61)	7/26 (27)	22/42 (52)	63/83 (76)	<0.0001
HIV (%)	29/151 (19)	4/26 (15)	6/42 (14)	19/83 (23)	0.443
HIV Grado II/IV (%)	12/151 (8)	1/26 (4)	3/42 (7)	8/83 (10)	0.3780
Leucomalacia preintrauterina (%)	8/151 (5)	0/26 (0)	1/42 (2)	7/83 (8)	0.207
Terapia láser por ROP (%)	6/151 (4)	0/26 (0)	0/42 (0)	6/83 (7)	0.135
Cirugía mayor (%)	63/151 (42)	5/26 (19)	12/42 (29)	46/83 (55)	0.0006
Promedio de Estancia (días)	94(73,118)	73 (56, 83)	72 (63,90)	111 (97,136)	<0.0001

*n = 141.

Morbilidades neonatales

La incidencia de sepsis precoz (0.378), tardía (0.154), NEC ($p=1$), HIV ($p=0.443$), LPV ($p=0.207$) y ROP requiriendo fotocoagulación con láser($p=0.135$) fue similar en todo el espectro de severidad de DBP. Las dos morbilidades neonatales que difirieron por nivel de severidad de DBP fueron DAP ($p<0.0001$) y cirugía mayor ($p= 0.0006$). En ambos casos, la incidencia fue más alta para infantes con DBP severa y más baja para infantes con no/leve DBP. La mediana más larga de estadía hospitalaria estuvo entre infantes clasificados como DBP severa (111 días, RIQ 97-136).

Resultado primario

El score cognitivo de Bayley no difirió significativamente entre los niveles de severidad de DBP con mediana de score de 95 (RIQ 85-100), 90 (RIQ 85-95) y 90 (RIQ 80-95) para las tres líneas de clasificación DBP no/leve, moderada y severa, respectivamente ($p= 0.053$) (Tabla 3). En el análisis univariado, la regresión lineal demostró que por cada nivel peor de DBP, el score cognitivo fue 2.71 puntos más bajo ($p= 0.018$). El modelo lineal generalizado univariado para comparar

DBP severa con no/leve DBP o moderada demostró que los infantes con DBP severa tuvieron score 5.04 puntos más bajo que aquellos con no/leve/moderada DBP ($p= 0.037$).

Tabla 3 resultados del desarrollo neurológico en niños relacionado a severidad de DBP

	Todo N= 151	No DBP/DBP Leve N=26	DBP Moderada N=42	DBP severa N=83	p
Puntuación Cognitiva Mediana (IQR)	90 (85-95)	85 (85-100)	90 (85-95)	90 (80-95)	0.053
Puntuación Lenguaje* Mediana (IQR)	9 (83-97)	94(89-100)	94(83-100)	89 (81-97)	0.116
Puntuación Motora Mediana (IQR)	85 (82-90)	88 (85-90)	88 (82-92)	85 (79-90)	0.086
Puntuación cognitiva <85 (%)	54(36)	7 (27)	14 (33)	33 (40)	0.456
Puntuación cognitiva <70 (%)	7 (5)	0	0	7 (8)	0.088
Parálisis Cerebral (%)	3 (2)	0 (0)	1 (2)	2 (2)	1
Pérdida auditiva (%)	11 (7)	0 (0)	4 (10)	7 (8)	0.328
Ceguera (%)	1 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (0)	1

*N=147
B N= 146

Un modelo lineal generalizado multivariado fue diseñado y adaptado para ajustar por otros potenciales predictores de pobre score cognitivo. Las variables candidatas incluyeron: EG, PN, sepsis temprana, sepsis tardía, ECN, cualquier HIV, HIV grado III-IV, y LPV. En el modelo generalizado multivariado, el nivel de severidad de DBP no fue un predictor significativo de score cognitivo ($p= 0.503$), mientras que cualquier HIV ($p=0.045$) y LPV ($p= 0.005$) fueron predictores significativos (Tabla 4).

Tabla 4. Modelo lineal generalizado de predictores de la puntuación compuesta de Bayley

	Estimación de parámetro	Error Standard	p
Nivel DBP			
No/leve vs Severa*	2.81	2.52	0.268
Moderada vs Severa*	1.7	2.1	0.420
Peso al nacer (gr)	0.0060	0.0038	0.11
Sepsis Precoz, cultivo positivo	-2.80	4.78	0.542
Sepsis tardía, cultivo positivo	3.89	2.48	0.139
Hemorragia Intraventricular	-4.52	2.24	0.045
Leucomalacia periventricular	-10.96	3.63	0.005

*Valor p global para los tres niveles de DBP fue 0.503

Resultados secundarios

Posteriormente, analizamos el score cognitivo de Bayley como una variable dicotómica utilizando dos puntos de corte, score cognitivo <85 y <70 (Tabla 3). Treinta y seis % de los infantes tuvieron scores cognitivos <85. El análisis univariado no encontró diferencia significativa en los odds de un score cognitivo <85 basado en el nivel de severidad de la DBP ($p=0.456$). La regresión logística multivariada no reveló ninguna diferencia en los odds del score cognitivo <85 para infantes con DBP moderada (aOR 1,36, IC 95%: 0.45-4.11), $p=0.891$) o DBP severa (aOR 1.65, IC 95% 0.55-4.99, $p=0.415$) comparado con aquellos no/ leve DBP. Ninguna de las covariables fueron predictores significativos de score cognitivo de Bayley <85 en el análisis multivariado.

Hubo 7 infantes con score cognitivo <70, todos ellos con DBP severa (7/83, 8%). El análisis univariado no reveló una asociación estadísticamente significativa entre el score cognitivo <70 y la categoría de severidad de la DBP ($p=0.068$). La regresión logística, incluyendo un análisis ajustado, no pudo ser realizada porque no hubo infantes con scores cognitivos <70 en las categorías no/leve y moderada DBP.

El score de lenguaje de Bayley no difirió significativamente entre los niveles de severidad de DBP con una mediana de score de 94 (RIQ 89-100) para no/leve DBP, 94 (RIQ 83-100) para DBP moderada y 89 (RIQ 81-97) para DBP severa ($p=0.116$). El score motor de Bayley tampoco difirió entre los niveles de severidad de DBP con una mediana de score de 88 (RIQ 85-91) para no/leve DBP, 88 (RIQ 82-93) para DBP moderada y 85 (RIQ 79-91) para DBP severa ($p=0.086$). La incidencia de otros componentes de déficit del neurodesarrollo, específicamente PC ($p=1$), pérdida auditiva ($p=0.328$) y ceguera ($p=1$) fueron similares a través de los niveles de severidad de DBP.

DISCUSIÓN

En la era del surfactante y la ventilación gentil, el nivel de severidad de DBP no predijo peor cognición en una cohorte de un solo centro de infantes de MBPN. Como anticipábamos, los infantes con DBP severa tenían menor mediana de EG y menor PN que los infantes no/leve DBP o moderada. Después de ajustar por covariables, el nivel de severidad de DBP no fue un predictor significativo del score cognitivo de Bayley. Mientras que todos los infantes con score cognitivo <70 tuvieron DBP severa (8% de los infantes con DBP severa, la mayoría de los infantes con DBP severa (60%) tuvieron scores cognitivos >85. No hubo diferencia en los odds de score cognitivo <85 para los infantes con no/leve DBP comparados con los infantes con DBP severa. Los scores de Bayley de lenguaje y

motores tampoco difirieron significativamente a través de los niveles de severidad de DBP.

Históricamente, DBP ha sido una morbilidad de la prematuridad asociada con riesgo de pobres resultados en el neurodesarrollo (3-6, 18, 19). Schmidt et al. introdujeron un modelo predictivo de pobre resultado en neurodesarrollo a los 18 meses de edad corregida basados en 3 morbilidades neonatales: DBP, injuria cerebral y ROP severa (20). DBP tuvo un riesgo 2.4 superior de pobre resultado neurológico. En una muestra de sobrevivientes en edad escolar con DBP nacidos en 1975-1977, Vohr et al. reportaron más dificultades motoras y académicas comparados con infantes de término (21). En la era de la DBP clásica (cohorte nacida en 1980s), Majnemer et al. encontraron que los infantes con DBP que requirieron O₂ terapia domiciliaria estaban en mayor riesgo de déficits motores y neurológicos en la edad escolar (22). Otros, consistentes con nuestros hallazgos después de ajustar por covariables, no encontraron que DBP esté independientemente asociada con déficit neurológico después de ajustar por HIV, dilatación ventricular y sepsis (23).

Más recientemente, Trittman et al. no encontraron asociación entre el oxígeno suplementario al alta y déficit del neurodesarrollo a los 18 meses de EC (24). En contraste, Lodha et al. reportaron tasas de supervivencia sin discapacidad a los 3 años de edad del 79% en infantes sin DBP, superior al 58-66% en infantes con DBP (25). Sin embargo, los infantes cuya DBP requirió oxígeno en el hogar no tuvieron una incidencia mayor de alteración del neurodesarrollo a los tres años comparados con infantes con DBP que fueron dados de alta con aire ambiental. La Red Neonatal Canadiense encontró que el uso de oxígeno y/o apoyo respiratorio, más que el sólo uso de oxígeno, para definir DBP tenía un mejor valor predictivo de morbilidades respiratoria y neurosensorial a los 18-21 meses de edad en la era actual (26).

Fortalezas de este análisis incluyen la aplicación de la definición de consenso de NIH para DBP a una cohorte contemporánea de infantes prematuros. Adicionalmente, ajustamos nuestros modelos de score cognitivo y DBP por múltiples covariables, incluyendo PN, sepsis precoz y sepsis tardía, cualquier HIV y LPV. Nuestro análisis contribuye a una mejor comprensión de la relación entre cognición y DBP en la era del surfactante y la ventilación más suave o no invasiva.

La mayor limitación de este análisis es que se trata de un diseño retrospectivo de un solo centro. El diseño limitó el tamaño muestral porque no todos los

infantes prematuros fueron elegibles para la evaluación de BSID-III. La tasa de seguimiento difirió a través del espectro de severidad de DBP, yendo de 22% para no/leve DBP hasta 62% para DBP severa. La población que recibió una evaluación de seguimiento incluyendo el BSID-III fue enriquecida con más pequeños y más enfermos infantes que estaban en mayor riesgo tanto para pobres resultados de neurodesarrollo y para DBP severa debido a los criterios para la administración de BSID-III en nuestro centro. El rango de edad de la administración del BSID-III fue relativamente amplio, 18-26 meses de EC. La ventana para evaluar seguimiento cambió de 18-22 meses (si nacido antes de Julio 2012) a 22-26 meses (si nacido después de Julio 2012) durante el período en estudio.

Otra limitación fue la falta de datos sobre el nivel de educación parental y NSE, que impactan en los resultados cognitivos de la niñez temprana. Un cuidador primario con más alto grado educativo estuvo asociado con scores compuestos BSID-III ≥ 100 a los 18-21 meses de EC dentro de la Red Neonatal Canadiense (27). El nivel de educación materna también estuvo asociado con los scores de lectura y matemáticas para los niños en edad escolar (28). Hay un doble peligro o efecto sinérgico negativo para infantes nacidos prematuramente y en ambientes empobrecidos (29, 30).

En este estudio mono céntrico, retrospectivo de una cohorte de infantes nacidos entre 2009-2012, encontramos que la DBP moderna puede no ser predictiva de déficit cognitivo, motor o del lenguaje a los 18-22 meses de EC después de ajustar por otras variables biológicas predictivas de pobre resultado del neurodesarrollo. En nuestra cohorte, pese a los datos históricos sugiriendo que la DBP está correlacionada con pobre resultado cognitivo, la mayoría de todos los infantes con DBP, incluyendo aquellos con DBP severa, tienen scores en rango no deficitario en la primera infancia. El siguiente paso en esta área de investigación es aplicar el esquema de clasificación de DBP de este análisis a una muestra prospectiva, multicéntrica y determinar su valor predictivo de secuelas neurológicas y pulmonares a largo plazo comparadas con las definiciones históricas de DBP. Esto permitirá informar mejor para consejería a las familias en lo que se refiere al pronóstico a largo plazo de infantes prematuros con enfermedad pulmonar relacionada a la prematuridad.

Referencias

1. Northway WH Jr, Rosan RC, Porter DY. Pulmonary disease following respiratory therapy of hyaline-membrane disease. Bronchopulmonary dysplasia. *N Engl J Med* 1967; 276: 357–68.
2. Bancalari E. Is persistent need for supplemental oxygen a good indicator of adverse pulmonary outcome in very immature infants? *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2014; 99: F254–5.
3. Taylor HG, Klein N, Schatschneider C, Hack M. Predictors of early school age outcomes in very low birth weight children. *J Dev Behav Pediatr* 1998; 19: 235–43.
4. Short EJ, Klein NK, Lewis BA, Fulton S, Eisengart S, Kerckmar C, et al. Cognitive and academic consequences of bronchopulmonary dysplasia and very low birth weight: 8-year old outcomes. *Pediatrics* 2003; 112: e359–66.
5. Gray PH, O'Callaghan MJ, Rogers YM. Psychoeducational outcome at school age of preterm infants with bronchopulmonary dysplasia. *J Paediatr Child Health* 2004; 40: 114–20.
6. Potharst ES, van Wassenaer-Leemhuis AG, Houtzager BA, Livesey D, Kok JH, Last BF, et al. Perinatal risk factors for neurocognitive impairments in preschool children born very preterm. *Dev Med Child Neurol* 2013; 55: 178–84.
7. Shennan AT, Dunn MS, Ohlsson A, Lennox K, Hoskins EM. Abnormal pulmonary outcomes in premature infants: prediction from oxygen requirement in the neonatal period. *Pediatrics* 1988; 82: 527–32.
8. Jobe AH, Bancalari E. Bronchopulmonary dysplasia. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163: 1723–9.
9. Walsh MC, Wilson-Costello D, Zadell A, Newman N, Fanaroff A. Safety, reliability, and validity of a physiologic definition of bronchopulmonary dysplasia. *J Perinatol* 2003; 23: 451–6.
10. Walsh MC, Yao Q, Gettner P, Hale E, Collins M, Hensman A, et al. Impact of a physiologic definition on bronchopulmonary dysplasia rates. *Pediatrics* 2004; 114: 1305–11.
11. Ehrenkranz RA, Walsh MC, Vohr BR, Jobe AH, Wright LL, Fanaroff AA, et al. Validation of the National Institutes of Health consensus definition of bronchopulmonary dysplasia. *Pediatrics* 2005; 116: 1353–60.
12. Short EJ, Kirchner HL, Asaad GR, Fulton SE, Lewis BA, Klein N, et al. Developmental sequelae in preterm infants having a diagnosis of bronchopulmonary dysplasia. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2007; 161: 1082–7.
13. Ellsbury DL, Acarregui MJ, McGuinness GA, Klein JM. Variability in the use of supplemental oxygen for bronchopulmonary dysplasia. *J Pediatr* 2002; 140: 247–9.
14. Bayley N. Technical manual of the Bayley scales of infant development, 3rd ed. San Antonio, TX: Harcourt Assessment Inc, 2006.
15. Bell MJ, Ternberg JL, Feigin RD, Keating JP, Marshall R, Barton L, et al. Neonatal necrotizing enterocolitis. Therapeutic decisions based upon clinical staging. *Ann Surg* 1978; 187: 1–7.

16. Papile LA, Burstein J, Burstein R, Koffler H. Incidence and evolution of subependymal and intraventricular hemorrhage: a study of infants with birth weights less than 1,500 gm. *J Pediatr* 1978; 92: 529–32.
17. Palisano R, Rosenbaum P, Walter S, Russell D, Wood E, Galuppi B. Development and reliability of a system to classify gross motor function in children with cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol* 1997; 39: 214–23.
18. Anderson PJ, Doyle LW. Neurodevelopmental outcome of bronchopulmonary dysplasia. *Semin Perinatol* 2006; 30: 227–32.
19. Singer LT, Siegel AC, Lewis B, Hawkins S, Yamashita T, Baley J. Preschool language outcomes of children with history of bronchopulmonary dysplasia and very low birth weight. *J Dev Behav Pediatr* 2001; 22: 19–26.
20. Schmidt B, Asztalos EV, Roberts RS, Robertson CM, Sauve RS, Whitfield MF, et al. Impact of bronchopulmonary dysplasia, brain injury, and severe retinopathy on the outcome of extremely low-birth-weight infants at 18 months: results from the trial of indomethacin prophylaxis in preterms. *JAMA* 2003; 289: 1124–9.
21. Vohr BR, Coll CG, Lobato D, Unis KA, O’Dea C, Oh W. Neurodevelopmental and medical status of low-birthweight survivors of bronchopulmonary dysplasia at 10 to 12 years of age. *Dev Med Child Neurol* 1991; 33: 690–7.
22. Majnemer A, Riley P, Shevell M, Birnbaum R, Greenstone H, Coates AL. Severe bronchopulmonary dysplasia increases risk for later neurological and motor sequelae in preterm survivors. *Dev Med Child Neurol* 2000; 42: 53–60.
23. Gray PH, Burns YR, Mohay HA, O’Callaghan MJ, Tudehope DI. Neurodevelopmental outcome of preterm infants with bronchopulmonary dysplasia. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 1995; 73: F128–34.
24. Trittman JK, Nelin LD, Klebanoff MA. Bronchopulmonary dysplasia and neurodevelopmental outcome in extremely preterm neonates. *Eur J Pediatr* 2013; 172: 1173–80.
25. Lodha A, Sauve R, Bhandari V, Tang S, Christianson H, Bhandari A, et al. Need for supplemental oxygen at discharge in infants with bronchopulmonary dysplasia is not associated with worse neurodevelopmental outcomes at 3 years corrected age. *PLoS One* 2014; 9: e90843.
26. Isayama T, Lee SK, Yang J, Lee D, Daspal S, Dunn M, et al. Revisiting the definition of bronchopulmonary dysplasia: effect of changing panoply of respiratory support for preterm neonates. *JAMA Pediatr* 2017; 171: 271–9.
27. Asztalos EV, Church PT, Riley P, Fajardo C, Shah PS, for the Canadian Neonatal Network and Canadian Neonatal Follow-up Network Investigators. Neonatal factors associated with a good neurodevelopmental outcome in very preterm infants. *Am J Perinatol* 2017; 34: 388–96.

28. Roberts G, Bellinger D, McCormick MC. A cumulative risk factor model for early identification of academic difficulties in preamture and low birth weight infants. *Matern Child Health J* 2007; 11: 161–72.
29. Ford RM, Neulinger K, O'Callaghan M, Mohay H, Gray P, Shum D. Executive function in 7-9-year-old children born extremely preterm or with extremely low birth weight: effects of biomedical history, age at assessment, and socioeconomic status. *Arch Clin Neuropsychol* 2011; 26: 632–44.
30. Potijk MR, Kerstjens JM, Bos AF, Reijneveld SA, de Winter AF. Developmental delay in moderately preterm-born children with low socioeconomic status: risks multiply. *J Pediatr* 2013; 163: 1289–95.

REGULAR ARTICLE

The changing relationship between bronchopulmonary dysplasia and cognition in very preterm infants

Jane E. Brumbaugh (Brumbaugh.Jane@mayo.edu)¹, Tarah T. Colaizy², Neel M. Patel², Jonathan M. Klein²

1.Division of Neonatal Medicine, Department of Pediatric and Adolescent Medicine, Mayo Clinic, Rochester, MN, USA

2.Division of Neonatology, Stead Family Department of Pediatrics, University of Iowa, Iowa City, IA, USA

Keywords

Bayley, Bronchopulmonary dysplasia, Cognition, Neurodevelopment, Very low birthweight

Correspondence

JE Brumbaugh, Division of Neonatal Medicine, Department of Pediatric and Adolescent Medicine, Mayo Clinic, 200 First Street SW, Marian Hall Main 515, Rochester, MN 55905 USA.

Tel: 507-266-9397 |

Fax: 507-255-0602 |

Email: Brumbaugh.Jane@mayo.edu

Received

6 October 2017; revised 16 December 2017; accepted 9 January 2018.

DOI:10.1111/apa.14219

INTRODUCTION

Bronchopulmonary dysplasia (BPD) continues to be a major complication for infants born prematurely. Improved survival at younger gestational ages (22–31 weeks of gestation) in conjunction with therapies such as surfactant and gentler approaches to ventilation have resulted in different manifestations of BPD than originally described by Northway et al. (1). Modern BPD shows a lack of lung development rather than the scarred, injured lung seen in classic BPD. It encompasses a new lung disease of varying severity ranging from normal alveolarization to severe disease marked by vascular remodelling, interstitial oedema and fibrosis (2).

With advances in neonatal ventilation, more preterm infants have survived to discharge and the focus has shifted from mortality to morbidities associated with prematurity.

Abbreviations

BPD, Bronchopulmonary dysplasia; BSID-III, Bayley Scales of Infant and Toddler Development-III; EOS, Early onset sepsis; IQ, Intelligence quotient; IVH, Intraventricular haemorrhage; LOS, Late onset sepsis; NIH, National Institutes of Health; NRN, Neonatal Research Network; PDA, Patent ductus arteriosus; PVL, Periventricular leukomalacia; ROP, Retinopathy of prematurity; VLBW, Very low birthweight.

ABSTRACT

Aim: To characterise the relationship between bronchopulmonary dysplasia (BPD) severity and cognition in the post-surfactant era.

Methods: This was a single-centre retrospective analysis of a cohort of infants born 2009–2012. Inclusion criteria were as follows: admission within 48 hours of birth, gestational age 22-0/7–31-6/7 weeks, birthweight 400–1500 g and Bayley Scales of Infant and Toddler Development-III testing at 18–26 months corrected age. Infants (n = 151) were classified by BPD severity with the NIH Workshop definition. Generalised linear modelling and multivariate logistic regression were performed.

Results: Bayley cognitive score was not associated with BPD severity in univariate (p = 0.053) or multivariate (p = 0.503) analysis. About 27% of infants with no/mild BPD, 33% of infants with moderate BPD and 40% of infants with severe BPD had a cognitive score <85. There was no difference in the odds of cognitive score <85 based on BPD severity in univariate (p = 0.485) or multivariate analysis (p = 0.225). All infants with cognitive score <70 had severe BPD, although the association between cognitive score <70 and BPD severity was not significant.

Conclusion: We found no independent effect of BPD severity level on cognition. The likelihood of a cognitive score <85 was not associated with BPD severity.

Classically, BPD has been considered a risk factor for poor neurodevelopmental outcomes. In very low birthweight (VLBW) children born 1982–1986, history of BPD predicted neurodevelopmental outcomes at school age (3). In another cohort born in the United States, children with history of BPD had lower intelligence quotient (IQ) and were more likely to receive special education services at eight years than VLBW children without BPD (4). Similar results were demonstrated in an Australian cohort of children with history of BPD (5). More recently, in a cohort of very preterm children in the Netherlands, BPD was a significant risk factor for variance in neurocognitive functions at five years after accounting for sociodemographic and characteristics at birth (6).

Over the last 30 years, the definition of BPD has evolved along with the patient population (3–6). Frequently, BPD is

Key Notes

- In recent decades, surfactant and gentler ventilation have improved survival of preterm infants.
- Bronchopulmonary dysplasia (BPD) remains a major morbidity of prematurity.
- Modern day BPD may not have the same neurodevelopmental ramifications as BPD in the presurfactant era.

diagnosed clinically by the use of supplemental oxygen at 36 weeks postmenstrual age as described by Shennan et al. (7). Modern BPD is characterised by fewer alveoli and less developed pulmonary microvasculature as a result of gentler ventilation, antenatal corticosteroid use and surfactant therapy in infants of a younger gestational age and lower birthweight (8). Recently, Walsh and colleagues introduced the physiologic definition of BPD (9). This resulted in a reduction of BPD rates from 35 to 25% and less variability in the incidence of BPD among centres within the Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network (NRN) (10). Concurrently, Ehrenkranz et al. (11) validated the 2000 NIH Workshop consensus definition for levels of BPD severity which incorporated a severity spectrum from mild to severe. They found that as the severity of BPD worsened, so did the incidence of poor neurodevelopmental outcomes. Similarly, Short et al. (12) found an association between BPD severity and cognition, motor skills and language at three years as well as cognition and special education services at eight years in an older cohort of children born 1989–1991.

Bronchopulmonary dysplasia is a common outcome measure in neonatology yet the simple clinical definition of BPD, the use of supplemental oxygen at 36 weeks postmenstrual age (7), may not accurately distinguish among infants affected by different degrees of pulmonary disease. This definition does not account for variability in clinician and centre practice in the use of supplemental oxygen as well as alternative indications for oxygen use such as retinopathy of prematurity (ROP) (13). Applying historical data regarding the relationship between BPD and neurodevelopment may overstate the impact of BPD on developmental outcomes for mild-to-moderate BPD today.

The aim of this study was to evaluate the relationship between BPD severity as defined by the NIH Workshop and cognitive outcomes among VLBW infants. We hypothesised that mild and moderate forms of BPD would not show an association with adverse neurodevelopmental outcomes at 18–22 months of corrected age, while severe BPD would continue to be associated with worse cognition in the post-surfactant era.

METHODS

We conducted a single-centre retrospective analysis of a cohort of infants cared for at the University of Iowa Hospitals and Clinics in 2009–2012. Inclusion criteria were as follows: admission within 48 hours of birth, gestational age between 22-0/7 and 31-6/7 weeks' gestation, birthweight between 400 and 1500 g and Bayley Scales of Infant and Toddler Development-III testing in toddlerhood. We excluded outborn infants who were admitted after 48 hours of life, infants with major congenital anomalies and infants for whom resuscitation was not attempted at birth. A total of 166 infants met the inclusion and exclusion criteria. All data were abstracted from maternal and infant medical

records. The University of Iowa Institutional Review Board approved the study with a waiver of consent.

Maternal data collected included antenatal steroid exposure, the presence of chorioamnionitis and mode of delivery. Gestational age was calculated from the estimated date of delivery as determined by either last menstrual period or ultrasound (at the obstetrician's discretion). Neonatal data collected included gestational age at birth, demographic information, respiratory support at 28 days, respiratory support at 36 weeks, respiratory distress syndrome (RDS), early onset sepsis (EOS), late onset sepsis (LOS), necrotising enterocolitis (NEC), patent ductus arteriosus (PDA), intraventricular haemorrhage (IVH), periventricular leukomalacia (PVL), seizures, ROP requiring laser photocoagulation and major surgery. BPD was defined as outlined in Table 1.

The primary outcome was Bayley Scales of Infant and Toddler Development-III (BSID-III) composite cognitive score on a continuous scale administered at 18–26 months of corrected age (14). The Bayley assesses three key developmental domains through direct observation of the infant: cognition, language (receptive and expressive) and motor (gross and fine). The composite score for each domain has a mean of 100 and standard deviation of 15. Secondary outcomes included Bayley cognitive score <70, Bayley cognitive score <85, Bayley composite language score and Bayley composite motor score. Infants eligible for the Bayley evaluation included infants participating in studies sponsored by the NRN, including all inborn infants <27 weeks' gestation as well as older gestational age infants enrolled in clinical trials. The Bayley was administered by the same nurse practitioner for all infants.

Culture-positive EOS was defined as a positive blood culture obtained within the first three days of life. Culture-positive LOS was defined as a positive blood culture obtained beyond three days of life. NEC was defined as stage 2 or greater based on Bell's criteria (15). PDA was

Table 1 Classification of BPD Severity

BPD Classification following Birth at <32 weeks' Gestation	
	Definition
None	Supplemental O ₂ < 28 days and on room air at 36 weeks PMA
Mild	Supplemental O ₂ ≥ 28 days and on room air or nasal cannula with FiO ₂ 0.21 at 36 weeks PMA or discharge (if prior to 36 weeks PMA)
Moderate	Supplemental O ₂ ≥ 28 days and on supplemental O ₂ with FiO ₂ > 0.21 and <0.30 at 36 weeks PMA or discharge (if prior to 36 weeks PMA)
Severe	Supplemental O ₂ ≥ 28 days and on supplemental O ₂ with FiO ₂ ≥ 0.30 or non-invasive positive pressure ventilation (regardless of FiO ₂) at 36 weeks PMA or discharge (if prior to 36 weeks PMA)

defined by the presence on echocardiogram. Screening cranial ultrasounds were performed at approximately one-week chronological age and 36 weeks' postmenstrual age. IVH detected by cranial ultrasound was graded I–IV based on the Papile classification (16). PVL was defined by white matter injury on cranial ultrasound. Cerebral palsy was defined as abnormal passive muscle tone or reflexes with Gross Motor Function Classification System level ≥ 2 (17). Blindness was defined as bilateral vision $< 20/200$. Hearing impairment was defined as inability to understand directions of the examiner and communicate, with or without amplification. Sensory impairment definitions were taken from the NRN Follow-up Study Manual of Operations.

Data analysis was performed using SAS software (Version 9.4, SAS Institute Inc., Cary, NC, USA). Descriptive statistics were used to detail the cohort of infants based on BPD status. Multivariate modelling characterised the relationship between BPD severity and cognition while adjusting for other predictors, including birthweight, sepsis, IVH and PVL. Generalised linear modelling was performed

for predictors of cognitive score. Statistical significance was set at p -value < 0.05 .

RESULTS

Perinatal characteristics

Of the 166 infants who met both the inclusion and exclusion criteria, 151 (91%) completed their follow-up evaluation with the BSID-III. The median gestational age of the sample was 26.57 weeks (IQR 24.86–28.00). As expected, gestational age varied across the spectrum of BPD severity level with the youngest median gestation seen in the severe BPD classification and the oldest median gestation in the no/mild BPD classification ($p < 0.0001$) (Table 2). Similarly, birthweight varied by BPD severity with the smallest infants in the severe BPD classification and larger infants in the no/mild BPD classification ($p < 0.0001$). Maternal chorioamnionitis ($p = 0.210$) and antenatal steroid exposure ($p = 0.333$) were similar across BPD severity levels.

Table 2 Perinatal characteristics and neonatal morbidities of infants with follow-up by BPD severity

	All N = 151	No/Mild BPD N = 26	Moderate BPD N = 42	Severe BPD N = 83	p
Maternal characteristics					
Chorioamnionitis (%)	12/151 (8)	0/26 (0)	3/42 (7)	9/83 (11)	0.210
Antenatal steroids, Any (%)	140/150 (93)	25/26 (96)	41/42 (98)	74/82 (90)	0.333
Caesarean delivery (%)	103/151 (68)	17/26 (65)	31/42 (74)	55/83 (66)	0.655
Neonatal characteristics					
Gestational age (weeks)	26.57	28.43	27.57	25.57	< 0.0001
Median (IQR)	(24.86–28.00)	(27.86–31.14)	(26.14–29.71)	(24.14–26.71)	
Birthweight (grams)	860	978	923	721	< 0.0001
Median (IQR)	(678–997)	(898–1103)	(827–1129)	(631–914)	
SGA (%)	13/151 (9)	3/26 (12)	2/42 (5)	8/83 (10)	0.484
Male sex (%)	68/151 (45)	11/26 (42)	17/42 (40)	40/83 (48)	0.682
Race					
White (%)	112/151 (74)	18/26 (69)	34/42 (81)	60/83 (72)	0.022
Black (%)	18/151 (12)	4/26 (15)	0/42 (0)	14/83 (17)	
Other (%)	21/151 (14)	4/26 (15)	8/42 (19)	9/83 (11)	
Non-Hispanic ethnicity	139/151 (92)	22/26 (85)	38/42 (90)	79/83 (95)	0.170
Neonatal morbidities					
Respiratory distress syndrome (%)	151/151 (100)	26/26 (100)	42/42 (100)	83/83 (100)	1
Early onset sepsis, culture positive (%)	5/151 (3)	2/26 (8)	1/42 (2)	2/83 (2)	0.378
Late onset sepsis, culture positive (%)	20/151 (13)	2/26 (8)	3/42 (7)	15/83 (18)	0.154
Necrotising enterocolitis (%)	11/151 (7)	2/26 (8)	3/42 (7)	6/83 (7)	1
Surgical necrotising enterocolitis (%)	5/151 (3)	1/26 (4)	2/42 (5)	2/83 (2)	0.581
Patent ductus arteriosus (%)	92/151 (61)	7/26 (27)	22/42 (52)	63/83 (76)	< 0.0001
Intraventricular haemorrhage, any (%)	29/151 (19)	4/26 (15)	6/42 (14)	19/83 (23)	0.443
Intraventricular haemorrhage, Grade III/IV (%)	12/151 (8)	1/26 (4)	3/42 (7)	8/83 (10)	0.780
Periventricular leukomalacia (%)	8/151 (5)	0/26 (0)	1/42 (2)	7/83 (8)	0.207
Laser therapy for retinopathy (%)	6/151 (4)	0/26 (0)	0/42 (0)	6/83 (7)	0.135
Major surgery (%)	63/151 (42)	5/26 (19)	12/42 (29)	46/83 (55)	0.0006
Length of stay (days)*	94 (73, 118)	73 (56, 83)	72 (63, 90)	111 (97, 136)	< 0.0001
Median (IQR)					

*n = 141.

Neonatal morbidities

The incidence of EOS (0.378), LOS (0.154), NEC ($p = 1$), any IVH ($p = 0.443$), PVL ($p = 0.207$) and ROP requiring laser photocoagulation ($p = 0.135$) was similar across the BPD severity spectrum. The two neonatal morbidities that differed by BPD severity level were PDA ($p < 0.0001$) and major surgery ($p = 0.0006$). In both cases, the incidence was highest for infants with severe BPD and lowest for infants with no/mild BPD. The longest median length of stay was among infants classified as severe BPD (111 days, IQR 97–136).

Primary outcome

Bayley cognitive score did not differ significantly across BPD severity levels with the median score of 95 (IQR 85–100), 90 (IQR 85–95) and 90 (IQR 80–95) for the three-tiered classification of no/mild, moderate and severe BPD, respectively ($p = 0.053$) (Table 3). In univariate analysis, linear regression demonstrated that for each level worse of BPD, the cognitive score was 2.71 points lower ($p = 0.018$). Univariate generalised linear modelling to compare severe BPD to no/mild or moderate BPD demonstrated that infants with severe BPD scored 5.04 points lower than those with no/mild or moderate BPD ($p = 0.037$).

A multivariate generalised linear model was designed and fit to adjust for other potential predictors of poor cognitive score. Candidate variables included: gestational age, birthweight, EOS and LOS, NEC, any IVH, grade III/IV IVH and PVL. The best fitting model included birthweight, early and LOS, any IVH, and PVL. In multivariate generalised model, BPD severity level was not a significant predictor of cognitive score ($p = 0.503$), while any IVH ($p = 0.045$) and PVL ($p = 0.005$) were significant predictors (Table 4).

Secondary outcomes

Next, we analysed Bayley cognitive score as a dichotomous variable using two cut-points, cognitive score <85 and <70 (Table 3). Thirty-six per cent of infants had cognitive scores

Table 4 Generalised linear modelling of predictors of Bayley composite cognitive score

	Parameter estimate	Standard error	p
BPD level			
No/Mild versus Severe*	2.81	2.52	0.268
BPD Level			
Moderate versus Severe*	1.7	2.11	0.420
Birthweight (g)	0.0060	0.0038	0.111
Early onset sepsis, Culture positive	-2.90	4.78	0.542
Late onset sepsis, Culture positive	3.69	2.48	0.139
Intraventricular haemorrhage, any	-4.52	2.24	0.045
Periventricular leukomalacia	-10.96	3.83	0.005

*The overall p-value for the three level BPD variable was 0.503.

<85 . Univariate analysis found no significant difference in the odds of a cognitive score <85 based on BPD severity level ($p = 0.456$). Multivariate logistic regression did not reveal any difference in the odds of cognitive score <85 for infants with moderate BPD (aOR 1.36, 95% CI: 0.45–4.11, $p = 0.891$) or severe BPD (aOR 1.65, 95% CI 0.55–4.99, $p = 0.415$) compared to those with no/mild BPD. None of the covariates were significant predictors of Bayley cognitive score <85 in the multivariate analysis.

There were seven infants with cognitive scores <70 , all of whom had severe BPD (7/83, 8%). Univariate analysis did not reveal a statistically significant association between cognitive score <70 and BPD severity category ($p = 0.068$). Logistic regression, including an adjusted analysis, could not be performed as there were no infants with cognitive scores <70 in the no/mild and moderate BPD categories.

Bayley language score did not differ significantly across BPD severity levels with a median score of 94 (IQR 89–100) for no/mild BPD, 94 (IQR 83–100) for moderate BPD and 89 (IQR 81–97) for severe BPD ($p = 0.116$). Bayley motor score also did not differ across BPD severity levels with a

Table 3 Neurodevelopmental outcomes of infants by BPD severity

	All N = 151	No/Mild BPD N = 26	Moderate BPD N = 42	Severe BPD N = 83	p
Cognitive score Median (IQR)	90 (85–95)	95 (85–100)	90 (85–95)	90 (80–95)	0.053
Language score Median (IQR)*	91 (83–97)	94 (89–100)	94 (83–100)	89 (81–97)	0.116
Motor score Median (IQR)†	85 (82–91)	88 (85–91)	88 (82–93)	85 (79–91)	0.086
Cognitive score <85 (%)	54 (36)	7 (27)	14 (33)	33 (40)	0.456
Cognitive score <70 (%)	7 (5)	0	0	7 (8)	0.068
Cerebral palsy (%)	3 (2)	0 (0)	1 (2)	2 (2)	1
Hearing loss (%)	11 (7)	0 (0)	4 (10)	7 (8)	0.328
Blindness (%)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	1

*N = 147.

†N = 146.

median score of 88 (IQR 85–91) for no/mild BPD, 88 (IQR 82–93) for moderate BPD and 85 (IQR 79–91) for severe BPD ($p = 0.086$). The incidence of other components of neurodevelopmental impairment, specifically, cerebral palsy ($p = 1$), hearing loss ($p = 0.328$) and blindness ($p = 1$) were similar across the BPD severity levels.

DISCUSSION

In the era of surfactant and gentler ventilation, BPD severity level did not predict worse cognition in a single-centre cohort of VLBW infants. As anticipated, the infants with severe BPD had a younger median gestational age and lower birthweight than the infants with moderate or no/mild BPD. After adjusting for covariates, BPD severity level was not a significant predictor of the Bayley cognitive score. While all infants with cognitive score <70 had severe BPD (8% of infants with severe BPD), the majority of infants with severe BPD (60%) had cognitive scores >85 . There was no difference in the odds of cognitive score <85 for the infants with no/mild BPD compared to the infants with severe BPD. The Bayley language and motor scores also did not differ significantly across BPD severity levels.

Historically, BPD has been a morbidity of prematurity associated with a risk of poor neurodevelopmental outcomes (3–6,18,19). Schmidt et al. introduced predictive modelling of poor neurodevelopmental outcome at 18 months corrected age based on three neonatal morbidities: BPD, brain injury and severe ROP (20). BPD had a 2.4-fold risk of poor neurological outcome, more than doubling the risk of poor outcome. In a sample of school-age survivors with BPD born 1975–1977, Vohr et al. reported more motor and academic difficulties compared to full-term infants (21). In the era of classic BPD (cohort born in the 1980s), Majnemer et al. found that infants with BPD requiring home oxygen therapy were at greater risk of neurological and motor deficits at school age (22). Others, consistent with our findings after adjusting for covariates, did not find BPD to be independently associated with neurological impairment after adjusting for IVH, ventricular dilation and sepsis (23).

More recently, Trittman et al. did not find an association between supplemental oxygen at discharge and neurodevelopmental impairment at 18 months of corrected age (24). In contrast, Lodha et al. reported rates of disability-free survival at three years to be 79% in infants without BPD, higher than the 58–66% rate in infants with BPD (25). However, the infants whose BPD required home oxygen did not have a higher incidence of neurodevelopmental disability at three years compared to infants with BPD who were discharged on room air. The Canadian Neonatal Network found that the use of oxygen and/or respiratory support, rather than use of oxygen alone, to define BPD had a better predictive value of respiratory and neurosensory morbidities at 18–21 months of age in the current era (26).

Strengths of this analysis include the application of the NIH consensus definition of BPD to a contemporary cohort

of preterm infants. Additionally, we adjusted our models of cognitive score and BPD by multiple covariates, including birthweight, EOS and LOS, any IVH and PVL. Our analysis contributes to a better understanding of the relationship between cognition and BPD in the era of surfactant and gentler or non-invasive ventilation.

The major limitation of this analysis is that it is a single-centre retrospective design. The design limited the sample size because not all preterm infants were eligible for BSID-III evaluation. The follow-up rate differed across the spectrum of BPD severity, ranging from 22% for no/mild BPD to 62% for severe BPD. The population who received a follow-up evaluation including the BSID-III was enriched with smaller, sicker infants who were at higher risk for both poor neurodevelopmental outcomes and for severe BPD due to the criteria for administration of the BSID-III at our centre. The age range at BSID-III administration was relatively wide, 18–26 months of corrected age. The targeted window for follow-up changed from 18 to 22 months (if born prior to July 2012) to 22–26 months (if born in or after July 2012) during the study period.

Another limitation was the lack of data on parental education level and socioeconomic status, which impact early childhood cognitive outcomes. A primary caregiver with higher education attainment was associated with BSID-III composite scores ≥ 100 at 18–21 months of corrected age within the Canadian Neonatal Network (27). Maternal education level has also been associated with reading and mathematics scores for school-age children (28). There is a double jeopardy or negative synergistic effect for infants born prematurely and born into impoverished settings (29, 30).

In this retrospective, single-centre study of a cohort of infants born 2009–2012, we found that modern BPD may not be predictive of cognitive, motor or language impairment at 18–22 months corrected age after adjustment for other predictive biological variables of poor developmental outcome. In our cohort, despite historical data suggesting that BPD is correlated with poor cognitive outcome, the majority of all infants with BPD, including those with severe BPD, had cognitive scores in the unimpaired range in toddlerhood. The next step in this area of investigation is to apply the classification schema of BPD from this analysis to a prospective, multi-centre sample and assess its predictive value of long-term neurological and pulmonary sequelae compared to historical definitions of BPD. This will better inform counselling of families regarding the long-term prognosis of preterm infants with lung disease related to prematurity.

CONFLICTS OF INTEREST

The authors declare no conflicts of interest.

FUNDING

This work has no specific funding.

ACKNOWLEDGEMENTS

The authors thank Gretchen Cress, RN, MPH, for assistance with database design, and Emily O'Brien, BA, for data collection.

References

- Northway WH Jr, Rosan RC, Porter DY. Pulmonary disease following respiratory therapy of hyaline-membrane disease. Bronchopulmonary dysplasia. *N Engl J Med* 1967; 276: 357–68.
- Bancalari E. Is persistent need for supplemental oxygen a good indicator of adverse pulmonary outcome in very immature infants? *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2014; 99: F254–5.
- Taylor HG, Klein N, Schatschneider C, Hack M. Predictors of early school age outcomes in very low birth weight children. *J Dev Behav Pediatr* 1998; 19: 235–43.
- Short EJ, Klein NK, Lewis BA, Fulton S, Eisengart S, Kerckmar C, et al. Cognitive and academic consequences of bronchopulmonary dysplasia and very low birth weight: 8-year-old outcomes. *Pediatrics* 2003; 112: e359–66.
- Gray PH, O'Callaghan MJ, Rogers YM. Psychoeducational outcome at school age of preterm infants with bronchopulmonary dysplasia. *J Paediatr Child Health* 2004; 40: 114–20.
- Potharst ES, van Wassenaer-Leemhuis AG, Houtzager BA, Livesey D, Kok JH, Last BF, et al. Perinatal risk factors for neurocognitive impairments in preschool children born very preterm. *Dev Med Child Neurol* 2013; 55: 178–84.
- Shennan AT, Dunn MS, Ohlsson A, Lennox K, Hoskins EM. Abnormal pulmonary outcomes in premature infants: prediction from oxygen requirement in the neonatal period. *Pediatrics* 1988; 82: 527–32.
- Jobe AH, Bancalari E. Bronchopulmonary dysplasia. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163: 1723–9.
- Walsh MC, Wilson-Costello D, Zadell A, Newman N, Fanaroff A. Safety, reliability, and validity of a physiologic definition of bronchopulmonary dysplasia. *J Perinatol* 2003; 23: 451–6.
- Walsh MC, Yao Q, Gettner P, Hale E, Collins M, Hensman A, et al. Impact of a physiologic definition on bronchopulmonary dysplasia rates. *Pediatrics* 2004; 114: 1305–11.
- Ehrenkranz RA, Walsh MC, Vohr BR, Jobe AH, Wright LL, Fanaroff AA, et al. Validation of the National Institutes of Health consensus definition of bronchopulmonary dysplasia. *Pediatrics* 2005; 116: 1353–60.
- Short EJ, Kirchner HL, Asaad GR, Fulton SE, Lewis BA, Klein N, et al. Developmental sequelae in preterm infants having a diagnosis of bronchopulmonary dysplasia. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2007; 161: 1082–7.
- Ellsbury DL, Acarregui MJ, McGuinness GA, Klein JM. Variability in the use of supplemental oxygen for bronchopulmonary dysplasia. *J Pediatr* 2002; 140: 247–9.
- Bayley N. *Technical manual of the Bayley scales of infant development*, 3rd ed. San Antonio, TX: Harcourt Assessment Inc, 2006.
- Bell MJ, Ternberg JL, Feigin RD, Keating JP, Marshall R, Barton L, et al. Neonatal necrotizing enterocolitis. Therapeutic decisions based upon clinical staging. *Ann Surg* 1978; 187: 1–7.
- Papile LA, Burstein J, Burstein R, Koffler H. Incidence and evolution of subependymal and intraventricular hemorrhage: a study of infants with birth weights less than 1,500 gm. *J Pediatr* 1978; 92: 529–32.
- Palisano R, Rosenbaum P, Walter S, Russell D, Wood E, Galuppi B. Development and reliability of a system to classify gross motor function in children with cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol* 1997; 39: 214–23.
- Anderson PJ, Doyle LW. Neurodevelopmental outcome of bronchopulmonary dysplasia. *Semin Perinatol* 2006; 30: 227–32.
- Singer LT, Siegel AC, Lewis B, Hawkins S, Yamashita T, Baley J. Preschool language outcomes of children with history of bronchopulmonary dysplasia and very low birth weight. *J Dev Behav Pediatr* 2001; 22: 19–26.
- Schmidt B, Asztalos EV, Roberts RS, Robertson CM, Sauve RS, Whitfield MF, et al. Impact of bronchopulmonary dysplasia, brain injury, and severe retinopathy on the outcome of extremely low-birth-weight infants at 18 months: results from the trial of indomethacin prophylaxis in preterms. *JAMA* 2003; 289: 1124–9.
- Vohr BR, Coll CG, Lobato D, Unis KA, O'Dea C, Oh W. Neurodevelopmental and medical status of low-birthweight survivors of bronchopulmonary dysplasia at 10 to 12 years of age. *Dev Med Child Neurol* 1991; 33: 690–7.
- Majnemer A, Riley P, Shevell M, Birnbaum R, Greenstone H, Coates AL. Severe bronchopulmonary dysplasia increases risk for later neurological and motor sequelae in preterm survivors. *Dev Med Child Neurol* 2000; 42: 53–60.
- Gray PH, Burns YR, Mohay HA, O'Callaghan MJ, Tudehope DI. Neurodevelopmental outcome of preterm infants with bronchopulmonary dysplasia. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 1995; 73: F128–34.
- Trittmann JK, Nelin LD, Klebanoff MA. Bronchopulmonary dysplasia and neurodevelopmental outcome in extremely preterm neonates. *Eur J Pediatr* 2013; 172: 1173–80.
- Lodha A, Sauve R, Bhandari V, Tang S, Christianson H, Bhandari A, et al. Need for supplemental oxygen at discharge in infants with bronchopulmonary dysplasia is not associated with worse neurodevelopmental outcomes at 3 years corrected age. *PLoS One* 2014; 9: e90843.
- Isayama T, Lee SK, Yang J, Lee D, Daspal S, Dunn M, et al. Revisiting the definition of bronchopulmonary dysplasia: effect of changing panoply of respiratory support for preterm neonates. *JAMA Pediatr* 2017; 171: 271–9.
- Asztalos EV, Church PT, Riley P, Fajardo C, Shah PS, for the Canadian Neonatal Network and Canadian Neonatal Follow-up Network Investigators. Neonatal factors associated with a good neurodevelopmental outcome in very preterm infants. *Am J Perinatol* 2017; 34: 388–96.
- Roberts G, Bellinger D, McCormick MC. A cumulative risk factor model for early identification of academic difficulties in premature and low birth weight infants. *Matern Child Health J* 2007; 11: 161–72.
- Ford RM, Neulinger K, O'Callaghan M, Mohay H, Gray P, Shum D. Executive function in 7-9-year-old children born extremely preterm or with extremely low birth weight: effects of biomedical history, age at assessment, and socioeconomic status. *Arch Clin Neuropsychol* 2011; 26: 632–44.
- Potijk MR, Kerstjens JM, Bos AF, Reijneveld SA, de Winter AF. Developmental delay in moderately preterm-born children with low socioeconomic status: risks multiply. *J Pediatr* 2013; 163: 1289–95.