# CLUB DE REVISTAS

HERMANN ECHEVERRIA MENDEZ
RESIDENTE PEDIATRIA
U DE A
OLGA MORALES
PED NEUMÓLOGA

ORIGINAL ARTICLE

# Airway obstruction in young adults born extremely preterm or extremely low birth weight in the postsurfactant era

Lex William Doyle,[1,2,3,4] Louis Irving,[5] Anjali Haikerwal,[2,4] Katherine Lee,[3,6] Sarath Ranganathan,[3,7,8] Jeanie Cheong[1,2,4]

BMJ

Doyle LW, *et al*. *Thorax* 2019;**0**:1–7. doi:10.1136/thoraxjnl-2019-213757

- Se desconoce sí adultos nacidos de menos de 28 semanas de gestación,  o menos de 1,000 g, desde que el surfactante está disponible, están alcanzando su potencial de crecimiento completo de la vía aérea.

# OBJETIVO

Comparar flujo aéreo espiratorio a los 25 años y desde los 8 a los 25 años de participantes nacidos de menos de 28 semanas o menos de 1000 g con controles.

Dentro del grupo pretérmino comparar aquellos que tenían DBP vs los que no la presentaban.

# METODOS

Todos los nacidos menores de 28 semanas o menores de 1000 g entre 1991-1992 en Victoria, Australia, fueron elegibles.

Controles fueron contemporáneos, con peso >2499 g.

Se midieron flujos aéreos a los 8, 18 y 25 años.

Resultados fueron comparados entre grupos a los 25 años, y las trayectorias (cambios en Z score) fueron contrastadas entre grupos.

Victoria, estado que abarca un cuarto de la población australiana.

Tiene 4 centros de tercer nivel con UCIN (Melbourne).

La cohorte de estudio fue de nacidos entre 1991-1992,

Surfactante estuvo disponible en Australia desde marzo del 91.

Controles fueron neonatos con peso normal al nacer, emparejados con el sexo y la FPP del PE/PEBN.

DBP se definió como dependencia de O2 a las 36 semanas EGC.

- El crecimiento de la vía aérea, y el flujo de aire espiratorio, alcanza un pico hacia los 20 años, seguido de una meseta y disminución con la edad, lo cual es asintomático en la mayoría.
- Algunos adultos desarrollan EPOC, una de las principales causas de muerte en países de alto ingreso.

- Adultos nacidos <32 semanas o <1500 g, previo al surfactante, tenían más obstrucción de la vía aérea comparado con >36 semanas o >2500g.

- 4 o 5 veces más, tenían flujos espiratorios <P5.

# METODOS

Las cohortes PE/PEBN y controles se evaluaron a los 2-5-8-18 años.

La edad se corrigió para evitar sesgos en pruebas cognitivas, aunque también se uso para todas las valoraciones.

A los 8 y 18 años flujos espiratorios se midieron, y a los 8 años se realizaron valoraciones neurológicas y psicológicas.

Discapacidad neurosensorial mayor se definió como cualquier PCI moderada o severa, ceguera, sordera o CI <-2 DE.

# METODOS

Cohortes revaloradas a la edad de 25 años.

Espirometría de acuerdo a guías ATS Y ERS.

Se midieron: VEF1, CVF, VEF1/CVF Y FEF 25-75.

Se usó salbutamol inhalado y se midió VEF1 post beta2.

# METODOS

Datos fueron comparados entre PE/PEBN y controles, y entre PE/PEBN con y sin DBP.

Modelos de regresión logística  y linear.

Se compararon las trayectorias de variables de función pulmonar en el tiempo.

Se midieron: de 8 a 25 años, de 8 a 18 años y de 18 a 25 años.

**Figure 1** Participant flow from birth to 25 years. EP/ELBW, extremely preterm/extremely low birth weight. *not applicable

| EP/ELBW | | Control |
|---|---|---|
| **552** | **Livebirths** | * |
| **301** | **Survived to discharge home** | **262** |
| **298** | **Alive at 8 years** | **262** |
| 274 | - Assessed at 8 years | 223 |
| 239 | - Spirometry at 8 years | 208 |
| **297** | **Alive at 18 years** | **260** |
| 220 | - Assessed at 18 years | 166 |
| 209 | - Spirometry at 18 years | 154 |
| **297** | **Alive at 25 years** | **260** |
| 165 | - Assessed at 25 years | 131 |
| 164 | - Spirometry at 25 years | 130 |

# RESULTADOS

Flujo de aire espiratorio fue medido a los 25 años en 164 de 297 (55%) sobrevivientes pretérmino y en 130 de 260 (50%) de los controles.

Participantes pretérmino tenian flujo aéreo sustancialmemte reducido comparado con controles a la edad de 25 años.

Participantes pretérmino tenian trayectorias de flujo aéreo más bajas que los controles entre 8 y 18 años, pero no entre 18 y 25 años.

Dentro del grupo pretérmino, los que tenina DBP tenian peores flujos aéreos y trayectorias que los no DBP.

**Table 1** Demographic data contrasted between EP/ELBW and control groups and between BPD and no BPD groups within the EP/ELBW cohort

| Variable | EP/ELBW n=297 | Control n=260 | Comparison EP/ELBW vs control | EP/ELBW-BPD n=121 | EP/ELBW-no BPD n=176 | Comparison BPD vs no BPD |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Antenatal corticosteroids | 73% (216) | 1% (3) | NA | 74% (94) | 72% (126) | 1.11† (0.69, 1.76), 0.67 |
| Birth weight (g) | 888 (161) | 3386 (438) | NA | 840 (175) | 921 (142) | −81* (−118, −44), <0.001 |
| Gestational age (completed weeks) | 26.7 (1.9) | 39.2 (1.4) | NA | 26.0 (1.7) | 27.2 (2.0) | −1.2* (−1.6, −0.8), <0.001 |
| Birth weight z-score | −0.73 (1.19) | −0.02 (0.88) | −0.73* (−0.91, −0.55), <0.001 | −0.63 (1.10) | −0.80 (1.25) | 0.17* (−0.10, 0.44), 0.22 |
| Small for gestational age (<−2 SD) | 15% (46) | 0.4% (1) | 48.1† (6.73, 361), <0.001 | 11% (13) | 19% (33) | 0.52† (0.27, 1.03), 0.06 |
| Male | 46% (137) | 48% (126) | 0.90† (0.64, 1.26), 0.54 | 55% (66) | 40% (71) | 1.75† (1.10, 2.77), 0.017 |
| Multiple birth | 30% (90) | 3% (8) | 13.7† (6.53, 28.9), <0.001 | 31% (38) | 30% (52) | 1.44† (0.84, 2.47), 0.18 |
| Exogenous surfactant | 40% (119) | 0 | NA | 56% (68) | 29% (51) | 3.06† (1.88, 4.99), <0.001 |
| Postnatal corticosteroids | 33% (97) | 0 | NA | 56% (68) | 16% (29) | 6.54† (3.70, 11.5), <0.001 |
| Bronchopulmonary dysplasia‡ | 41% (121) | 0 | NA | NA | NA | |
| Duration of assisted ventilation (days), median (25th–75th centiles) | 26 (11–41) | 0 (0–0) | NA | 36 (25.5–50) | 17 (4–30) | <0.001 |
| At 8 years | | | | | | |
| Major neurosensory disability§ | 16% (45/274) | 3% (6/221) | 7.04† (2.94, 16.9), <0.001 | 24% (27/111) | 11% (18/163) | 2.56† (1.35, 4.98), 0.004 |
| Expiratory airflow data (n) | 239 | 208 | | 89 | 150 | |
| Asthma | 30% (71) | 21% (43/202) | 1.56† (1.01, 2.42), 0.044 | 35% (31) | 27% (40) | 1.47† (0.83, 2.59), 0.18 |
| Corrected age at assessment (years) | 8.67 (0.34) | 8.89 (0.41) | −0.21* (−0.28, −0.14), <0.001 | 8.58 (0.33) | 8.72 (0.34) | −0.08* (−0.14, −0.02), 0.011 |
| Male | 46% (109) | 47% (97) | 0.94† (0.64, 1.37), 0.74 | 56% (50) | 40% (60) | 1.94† (1.16, 3.26), 0.012 |
| Height (cm) | 129.5 (6.7) | 134.0 (5.7) | −4.5* (−5.6, −3.3), <0.001 | 129.2 (6.8) | 129.7 (6.7) | −0.9* (−2.6, 0.7), 0.28 |

| | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| At 18 years | | | | | | |
| Expiratory airflow data (n) | 208 | 154 | | 77 | 132 | |
| Asthma | 21% (40/188) | 19% (27/142) | 1.15† (0.57, 1.97), 0.61 | 24% (17/72) | 20% (23/116) | 1.25† (0.61, 2.54), 0.54 |
| Corrected age (years) | 17.94 (0.79) | 18.07 (0.86) | −0.11* (−0.29, 0.07), 0.22 | 17.82 (0.75) | 18.00 (0.81) | −0.13* (−0.29, 0.03), 0.10 |
| Male | 45% (94) | 42% (64) | 1.11† (0.73, 1.70), 0.52 | 57% (44) | 38% (50) | 2.14† (1.24, 3.71), 0.006 |
| Height (cm) | 165.5 (9.8) | 170.8 (9.0) | −5.7* (−7.7, −3.7), <0.001 | 167.8 (10.4) | 164.2 (9.2) | 2.9* (0.6, 5.3), 0.016 |
| At 25 years | | | | | | |
| Expiratory air airflow data (n) | 164 | 130 | | 65 | 99 | |
| Asthma | 21% (35) | 14% (18) | 1.69† (0.91, 3.14), 0.10 | 15% (10) | 25% (25) | 0.54† (0.24, 1.21), 0.13 |
| Corrected age at assessment (years) | 25.10 (0.75) | 25.27 (0.88) | −0.18* (−0.37, 0.01), 0.065 | 24.98 (0.75) | 25.18 (0.75) | −0.13* (−0.29, 0.03), 0.10 |
| Male | 46% (75) | 44% (57) | 1.04† (0.65, 1.67), 0.86 | 54% (35) | 40% (40) | 1.69† (0.93, 3.06), 0.09 |
| Height (cm) | 166.1 (9.5) | 172.0 (9.1) | −6.2* (−8.4, −4.1), <0.001 | 168.1 (9.9) | 164.8 (9.1) | 3.4* (0.8, 5.9), 0.009 |
| Ethnicity | | | | | | |
| Caucasian | 91% (150) | 92% (119) | $\chi^2_{3df} = 3.8$, p=0.29¶ | 89% (58) | 93% (92) | $\chi^2_{3df} = 4.4$, p=0.22¶ |
| Black | 2% (4) | 0% (0) | | 3% (2) | 2% (2) | |
| South-East Asian | 3% (5) | 5% (6) | | 6% (4) | 1% (1) | |
| Other | 3% (5) | 4% (5) | | 2% (1) | 4% (4) | |
| Tobacco smoking | 18% (30) | 15% (19) | 1.31† (0.70, 2.45), 0.40 | 25% (16) | 14% (14) | 1.98† (0.89, 4.41), 0.09 |

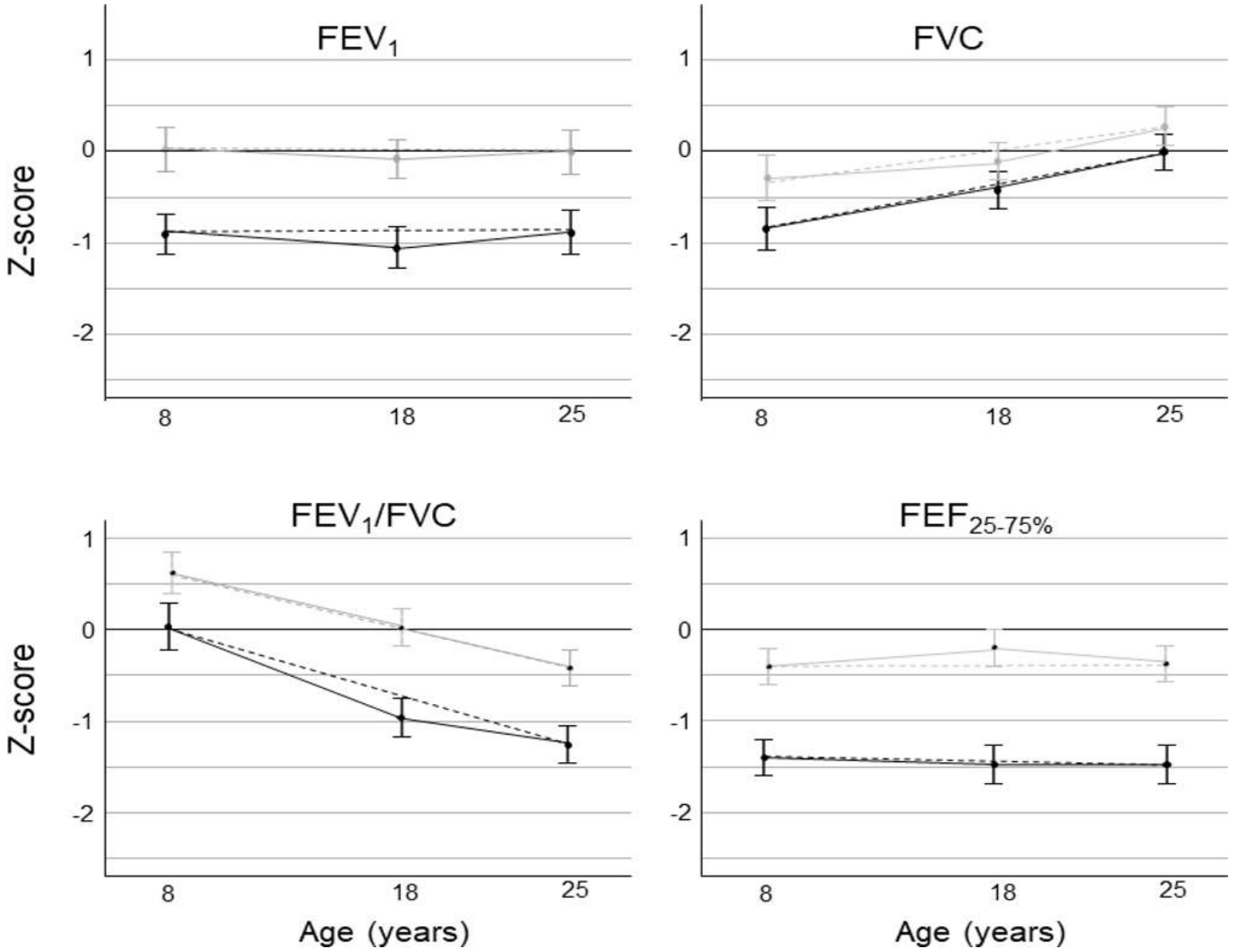
**Table 2** Expiratory airflows at 25 years of age contrasted between EP/ELBW and control groups and between BPD and no BPD groups within the EP/ELBW cohort

| Flow variable | EP/ELBW n=164 | Control n=130 | Mean difference (95% CI), P value* | BPD n=65 | No BPD n=99 | Mean difference (95% CI), P value* |
|---|---|---|---|---|---|---|
| $FEV_1$ | | | | | | |
| z-Score | −0.96 (1.22) | 0.03 (1.01) | −0.97 (−1.23 to −0.71), <0.001 | −1.36 (1.18) | −0.70 (1.17) | −0.66 (−0.99 to −0.33), <0.001 |
| % Predicted | 88.4 (14.6) | 100.3 (11.9) | −11.6 (−14.7 to −8.5), <0.001 | 83.6 (14.3) | 91.6 (14.0) | −8.0 (−12.0 to −4.0), <0.001 |
| Percentile | 27.6 (26.3) | 49.8 (27.6) | −21.7 (−28.0 to −15.2), <0.001 | 18.9 (20.1) | 33.3 (28.4) | −14.6 (−21.5 to −7.7), <0.001 |
| FVC | | | | | | |
| z-Score | −0.08 (1.04) | 0.24 (0.93) | −0.33 (−0.56 to −0.10), 0.005 | −0.24 (1.21) | 0.02 (0.91) | −0.26 (−0.59 to 0.06), 0.11 |
| % Predicted | 99.1 (12.5) | 103.0 (11.4) | −4.0 (−6.7 to −1.2), 0.005 | 97.3 (14.5) | 100.3 (10.9) | −3.0 (−6.9 to 0.8), 0.12 |
| Percentile | 48.1 (28.3) | 56.4 (26.5) | −8.4 (−14.8 to −2.1), 0.009 | 43.3 (30.8) | 51.2 (26.2) | −7.3 (−15.6 to 1.0), 0.08 |
| $FEV_1$:FVC | | | | | | |
| z-Score | −1.27 (1.19) | −0.31 (1.02) | −0.96 (−1.23 to −0.69), <0.001† | −1.61 (1.19) | −1.05 (1.14) | −0.55 (−0.92 to −0.19), 0.003† |
| % Predicted | 88.8 (10.8) | 97.1 (8.3) | −8.3 (−10.6 to −5.9), <0.001† | 85.8 (11.0) | 90.8 (10.2) | −5.0 (−8.3 to −1.7), 0.003† |
| Percentile | 20.5 (24.3) | 41.1 (27.3) | −20.0 (−26.1 to −14.0), <0.001 | 14.9 (22.8) | 24.2 (24.7) | −9.3 (−16.8 to −1.7), 0.016† |
| Ratio | 0.762 (0.096) | 0.829 (0.073) | −0.067 (−0.088 to −0.047), <0.001 | 0.735 (0.095) | 0.780 (0.092) | −0.045 (−0.075 to −0.016), 0.003 |
| $FEF_{25\%-75\%}$ | | | | | | |
| z-Score | −1.47 (1.25) | −0.27 (1.02) | −1.20 (−1.47 to −0.93), <0.001† | −1.88 (1.23) | −1.21 (1.20) | −0.67 (−1.05 to −0.28), 0.001† |
| % Predicted | 70.1 (24.6) | 94.8 (22.8) | −24.0 (−19.5 to −18.5), <0.001 | 62.5 (23.3) | 75.0 (24.2) | −12.5 (−20.0 to −5.0), 0.001† |
| Percentile | 18.1 (22.7) | 42.2 (27.7) | −23.7 (−29.7 to −17.7), <0.001 | 12.1 (18.7) | 22.0 (24.3) | −14.1 (−23.2 to −5.1), 0.002 |

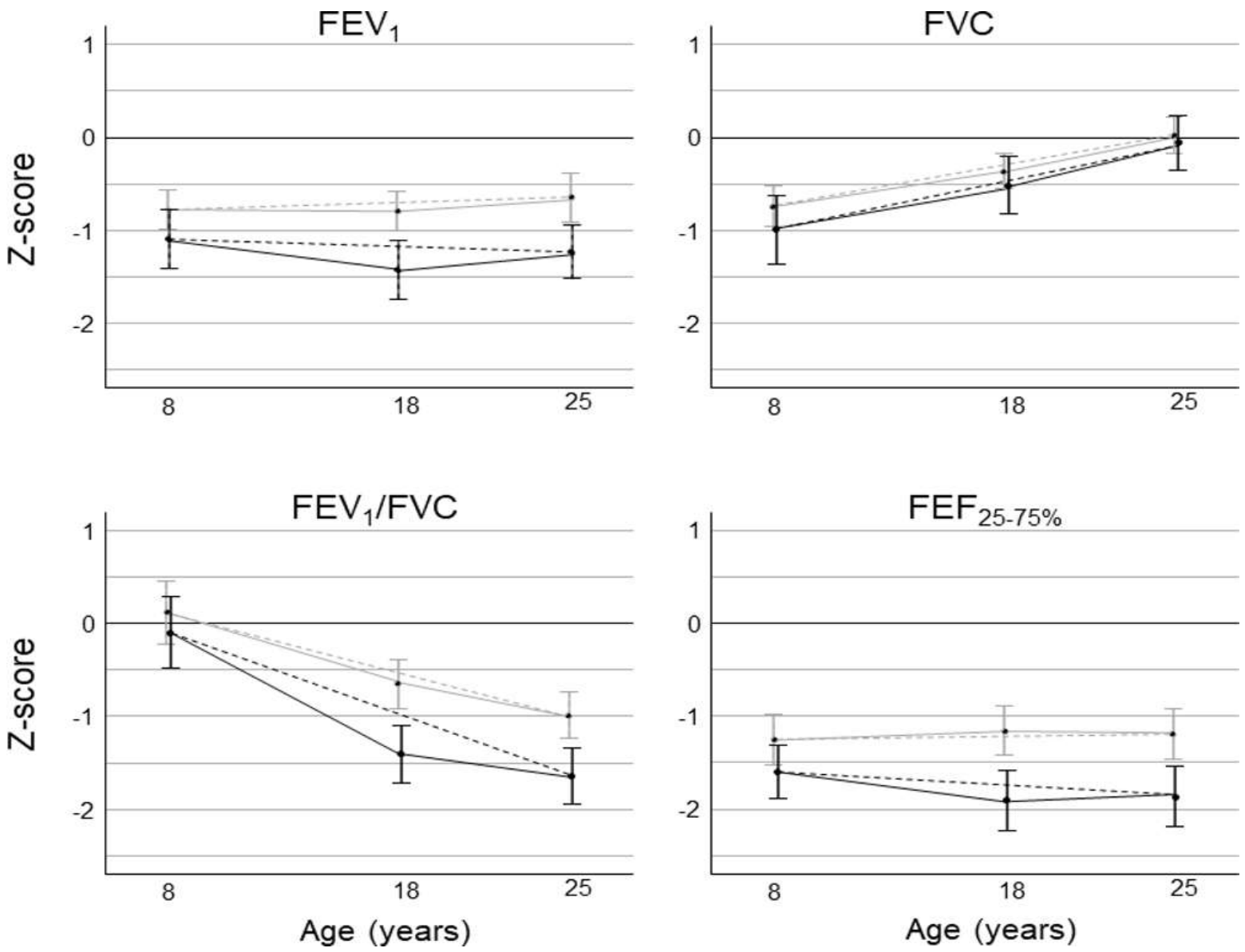
**Table 3** Proportions with expiratory airflows at 25 years of age <5th centile contrasted between EP/ELBW and control groups and between BPD and no BPD groups within the EP/ELBW cohort

| Flow variable | EP/ELBW n=164 | Control n=130 | OR (95% CI), P value* | BPD n=65 | No BPD n=99 | OR (95% CI), P value* |
|---|---|---|---|---|---|---|
| $FEV_1$ | 26 (42) | 2 (3) | 13.8 (4.14 to 46.1), <0.001 | 34 (22) | 20 (20) | 2.24 (1.07 to 4.63), 0.03 |
| FVC | 7 (11) | 2 (3) | 3.08 (0.84 to 11.4), 0.09 | 9 (6) | 5 (5) | 1.92 (0.56 to 6.53), 0.30 |
| $FEV_1$:FVC | 38 (63) | 10 (13) | 5.26 (2.71 to 10.2), <0.001 | 49 (32) | 31 (31) | 1.94 (1.10 to 3.44), 0.022 |
| $FEF_{25\%-75\%}$ | 46 (76) | 8 (11) | 9.06 (4.52 to 18.1), <0.001 | 58 (38) | 38 (38) | 2.37 (1.27 to 4.41), 0.006 |

# PE/PEBN vs CONTROLES



# DBP vs NO DPB


FEV1
FVC
FEV1/FVC
FEF25-75%
Z-score
Z-score
1
0
-1
-2
8
18
25
Age (years)
Age (years)

# DISCUSIÓN

- Los pacientes PE/PEBN en la era del surfactante tienen flujos espiratorios disminuidos a los 25 años.
- La mayor parte de obstrucción es fija, con poca respuesta a B2.
- Más PE/PEBN tienen flujos espiratorios <P5.
- La diferencia en trayectorias se da entre 8-18 años.
- Los paciente con DBP tienen peores flujos aéreos a los 25 años.
- No hubo deterioro adicional entre los 18-25 años en PE/PEBN.

# DISCUSIÓN

Estos datos, en la era del surfactante, son únicos, así como el tener un grupo control contemporáneo.

No todos los pacientes iniciales tenían mediciones a los 25 años.

Pacientes iniciales recibieron Exosurf, y sus indicaciones diferían de las actuales.

40% de la cohorte de PE/PEBN recibieron surfactante.

# DISCUSIÓN

Los sobrevivientes PE/PEBN  en la era del surfactante, en especial con DBP no están alcanzando su crecimiento potencial en la vía aérea.

Hay poca evidencia de declinación de los flujos aéreos después de los 18 años, en contraste con lo visto de 8-18 años.

Es muy probable que estos pacientes, en especial con DBP, estén predispuestos a tasas mas altas de EPOC.

Estudios recientes reportan que PE/PEBN tratados con otros surfactantes y mas tempranamente, tienen mas dependencia de O2, mas DBP y peores flujos espiratorios a los 8 años.

# CONCLUSIONES

Adultos jóvenes nacidos de menos de 28 semanas o menos de 1000 g en la era del surfactante, particularmente aquellos con DBP tienen función de la via aérea sustancialmente reducida comparada con controles.

Algunos están destinados a desarrollar EPOC en la etapa adulta posterior.