



ASOCIACIÓN ESPAÑOLA DE PEDIATRÍA

Displasia broncopulmonar: definiciones y clasificación

M. Sánchez Luna^{a,b,*}, J. Moreno Hernando^{a,c}, F. Botet Mussons^{a,d},
J.R. Fernández Lorenzo^{a,e}, G. Herranz Carrillo^{a,f}, S. Rite Gracia^{a,g},
E. Salguero García^{a,h} e I. Echaniz Urcelay^{a,i}

^a Comité de Estándares de la Sociedad Española de Neonatología

^b Servicio de Neonatología, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, España

^c Servicio de Neonatología, Hospital San Joan de Déu, Barcelona, España

^d Servicio de Neonatología, Hospital Clinic, Barcelona, España

^e Servicio de Pediatría, Hospital Xeral, Vigo, España

^f Servicio de Neonatología, Hospital Clínico San Carlos, Madrid, España

^g Unidad de Neonatología, Hospital Miguel Servet, Zaragoza, España

^h Unidad de Gestión Clínica de Neonatología, Hospital Carlos Haya, Málaga, España

ⁱ Servicio de Pediatría, Hospital Quirón, Bilbao, España

Recibido el 10 de febrero de 2013; aceptado el 11 de febrero de 2013

Disponible en Internet el 10 de abril de 2013

PALABRAS CLAVE

Displasia
broncopulmonar;
Recién nacido de muy
bajo peso;
Prematuridad;
Distrés respiratorio
neonatal

KEYWORDS

Bronchopulmonary
dysplasia;
Very low birth weight
infant;

Resumen La displasia broncopulmonar sigue siendo la secuela más frecuente relacionada con los recién nacidos de muy bajo peso al nacer y especialmente con aquellos con pesos extremadamente bajos. Pese a los avances en la prevención y los cuidados de la insuficiencia respiratoria asociada a la prematuridad, no ha ocurrido un descenso en su incidencia en esta población, aunque sí hemos asistido en los últimos años a un cambio en su expresión clínica y en su gravedad. Existen, sin embargo, diferencias aún importantes entre los distintos centros en cuanto a la frecuencia de su presentación, probablemente debido a la aplicación de un diagnóstico clínico no homogéneo. En este artículo, la Comisión de Estándares de la Sociedad Española de Neonatología quiere revisar los criterios diagnósticos de la displasia broncopulmonar para reducir, en la medida de lo posible, la variabilidad intercentro de la misma.

© 2013 Asociación Española de Pediatría. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Bronchopulmonary dysplasia: definitions and classifications

Abstract Bronchopulmonary dysplasia is the most common sequelae related to very low birth weight infants, mostly with those of extremely low birth weight. Even with advances in prevention and treatment of respiratory distress syndrome associated with prematurity, there is still no decrease in the incidence in this population, although a change in its clinical expression

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: m luna@salud.madrid.org (M. Sánchez Luna).

Prematurity;
Neonatal respiratory
distress syndrome

and severity has been observed. There are, however, differences in its frequency between health centres, probably due to a non-homogeneously used clinical definition. In this article, the Committee of Standards of the Spanish Society of Neonatology wishes to review the current diagnosis criteria of bronchopulmonary dysplasia to reduce, as much as possible, these inter-centre differences.

© 2013 Asociación Española de Pediatría. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

La displasia broncopulmonar (DBP) es una enfermedad pulmonar crónica que, como consecuencia de múltiples factores, añadidos a la inmadurez de la vía aérea, provoca una disminución del crecimiento pulmonar, tanto de la vía aérea como de los vasos pulmonares, dando lugar a una limitación en la función respiratoria de grado variable. Esta enfermedad sigue constituyendo una de las secuelas más frecuentes de la prematuridad, aun cuando existe una tendencia a disminuir su incidencia, debido a reducirse la exposición a la inflamación del feto y del recién nacido prematuro, usar concentraciones de oxígeno cada vez menores desde el nacimiento, hacer un manejo menos invasivo de la asistencia respiratoria y mejorar el estado nutricional de los recién nacidos más inmaduros, en especial los que nacen con peso inferior a 1.000 g. Pero esta tendencia a disminuir su incidencia no se observa en todas las series, siendo una de las posibles explicaciones de este efecto el empleo de diferentes definiciones o la aplicación de distintos criterios de «normalidad» en la oxigenación.

En la mayoría de los casos, el diagnóstico clínico es sencillo, manifestándose como un incremento del trabajo respiratorio y la necesidad de administrar suplementos de oxígeno para mantener una adecuada oxigenación.

Sin embargo, esta expresión clínica no siempre es interpretada de forma uniforme y plantea dificultades a la hora de definir la presencia o no de alteraciones en la función pulmonar. Por ello, los términos empleados a lo largo de los últimos años han ido cambiando, intentando identificar mejor a los recién nacidos con DBP.

Con este documento queremos, desde la Comisión de Estándares de la Sociedad Española de Neonatología, enfatizar el uso de la definición de DBP de forma homogénea para reducir la variabilidad en su diagnóstico.

Displasia broncopulmonar, ayer y hoy

Inicialmente, fue descrita por Northway et al. en 1967¹ como la secuela final del distrés respiratorio del recién nacido tratado con ventilación mecánica. Esta primera descripción hacía referencia a recién nacidos de 34 semanas de gestación y pesos de 2.200 g, con una mortalidad del 67%. A la vez que esta primera descripción, aparecieron otras que hacían referencia a la misma forma de evolución de los cuadros de insuficiencia respiratoria en prematuros².

Las consecuencias de la inmadurez pulmonar se hacían más manifiestas al emplear altas concentraciones de oxígeno³ y presiones elevadas en los respiradores⁴ en una época en la que el uso de esteroides antenatales y de surfactante exógeno posnatal no era todavía posible. Los cambios

encontrados en el tejido pulmonar de recién nacidos humanos se pudieron reproducir en el laboratorio, al usar, en monos nacidos prematuramente, concentraciones elevadas de oxígeno y presiones altas del respirador en ausencia de tratamiento con surfactante para tratar el cuadro de distrés respiratorio⁵⁻⁸. Desde aquella época hasta los tiempos actuales, hemos asistido a un incremento impensable en la supervivencia de los recién nacidos más inmaduros, además de a una reducción notable en sus secuelas. Este hecho ha dado lugar a que presenciemos otra forma de enfermedad pulmonar, quizás menos grave y que probablemente tenga una fisiopatología diferente⁹. Empleando modelos experimentales de nuevo en monos nacidos prematuramente en los que sí se emplean esteroides antenatales, surfactante posnatal, concentraciones bajas de oxígeno y una ventilación mecánica poco agresiva, se ha visto cómo ocurre un daño pulmonar caracterizado por una alteración en el desarrollo alveolar y capilar que se corresponde con lo que conocemos hoy como nueva DBP¹⁰, cuya característica fundamental es la interrupción del crecimiento pulmonar distal que afecta tanto a la vía aérea como a los vasos sanguíneos, y que se manifiesta fisiológicamente como una reducción en la superficie de intercambio gaseoso con limitación funcional al ejercicio, hipertensión pulmonar y pobre tolerancia a las infecciones respiratorias¹¹.

Esta nueva forma de expresión de esta enfermedad se correlaciona con el hecho de que hasta 2 terceras parte de los recién nacidos que desarrollan DBP no han tenido una enfermedad pulmonar importante al nacer¹².

El cambio de la expresividad clínica a lo largo de los últimos años ha motivado, en gran medida, que el diagnóstico clínico sea a veces complejo y ha contribuido a los cambios en las definiciones de la DBP.

Definiciones de displasia broncopulmonar

En 1975, Kraus et al. introdujeron el término insuficiencia respiratoria crónica de la prematuridad¹³; esta descripción se usó para un grupo de pacientes en los que, teniendo un distrés respiratorio, los síntomas persistían durante más de 2-4 semanas y finalmente se recuperaban.

En la década de los años setenta, se sugirió que la definición de DBP tuviera en cuenta un antecedente de enfermedad aguda al nacer, con necesidad de ventilación mecánica durante los primeros días y la necesidad de oxígeno al mes de vida posnatal, junto con cambios radiológicos indicativos de esta enfermedad en este momento^{14,15}.

En 1978¹⁶ tuvo lugar una conferencia de consenso del Instituto Nacional de la Salud Norteamericano (NIH) en la que se discutió sobre la utilización del término enfermedad pulmonar crónica en lugar de DBP, siendo finalmente

recomendado este último, DBP, ya que hace referencia de forma más precisa a la etiología de la enfermedad en niños nacidos prematuros con insuficiencia respiratoria y que desarrollan la enfermedad crónica, estableciéndose su etiología multifactorial.

La mejoría en las técnicas de ventilación mecánica y los cuidados en general de los bebés más inmaduros, así como los avances en la nutrición parenteral, junto con el uso del surfactante exógeno, supuso que en los años ochenta ocurriera un cambio sustancial, no solo en la mejora de la supervivencia de los recién nacidos prematuros, sino en la disminución de las secuelas^{17,18}.

En 1988, Shennan et al. sugirieron que la necesidad de oxígeno a las 36 semanas de edad posmenstrual definía mejor clínicamente la DBP y era un mejor predictor que la necesidad de oxígeno al mes de vida, de la función pulmonar alterada durante la infancia en aquellos recién nacidos de muy bajo peso y menores de 32 semanas de gestación. Estos autores recomendaron de nuevo el empleo del término enfermedad pulmonar crónica para definir esta situación¹⁹.

La recomendación tras el consenso del NIH sobre el uso de esteroides prenatales en 1994 ha sido uno de los puntos de inflexión en la reducción de la gravedad de los cuadros de distrés respiratorio de los prematuros²⁰ y junto con la generalización del empleo de surfactante posnatal permitieron cada vez más un manejo menos agresivo de la insuficiencia respiratoria de la prematuridad, no solo en cuanto a usar parámetros menos agresivos en los respiradores, sino concentraciones más bajas de oxígeno al comprobarse que aún pequeñas concentraciones de oxígeno son capaces de producir daño celular por la producción de radicales libres. Todo esto ha dado lugar a un cambio en la expresión de la enfermedad, conocida desde 1999 como la nueva DBP²¹, hasta el momento actual, en el que además se ha reducido extraordinariamente el uso de ventilación invasiva en estos pacientes desde los primeros momentos tras el nacimiento²². Este hecho ha motivado que actualmente los pacientes que desarrollan DBP en la mayoría de los casos no presentan cambios importantes en la radiología pulmonar y además las pruebas de función pulmonar pueden ser muy variables. Es por ello que en la conferencia de consenso de junio del 2000 se establecieron nuevas recomendaciones para el diagnóstico de DBP, publicadas en 2001²³. Igualmente, quedó establecido que se debe de reservar el término DBP para esta condición clínica y evitar el uso de enfermedad pulmonar crónica, que refleja otras múltiples causas de enfermedad que pueden ocurrir en la infancia.

Escala de gravedad de la displasia broncopulmonar según la definición de consenso

Uno de los grandes avances de la definición de consenso del NICHD en el año 2000²³ fue graduar la gravedad de la enfermedad pulmonar, definiéndose 3 formas, leve, moderada y grave, según la necesidad de oxígeno y/o la asistencia respiratoria en el momento del diagnóstico.

Esto es importante, ya que las formas más graves de DBP se asocian a peor pronóstico y a mayor número de secuelas²⁴⁻²⁶. Igualmente, se ha demostrado una clara relación de la gravedad de la enfermedad respiratoria con

la edad gestacional, siendo precisamente las formas más graves las que ocurren en los que tienen menor edad gestacional²⁷.

Se consensuó, además, que aquellos recién nacidos que habían necesitado tratamiento con oxígeno durante más de 28 días, aun cuando no lo necesitaran ya a las 36 semanas posmenstruales, deben de considerarse afectados de DBP, ya que pueden tener una lesión pulmonar residual. Y esto es importante, ya que algunos centros no diagnostican a estos niños de DBP si a las 36 semanas posmenstruales no necesitan oxígeno suplementario, pero en muchos casos tienen radiología pulmonar anómala, han recibido tratamientos con diuréticos o broncodilatadores y son claros candidatos a profilaxis con palivizumab. Además, esta población de niños con formas leves de DBP es una población de riesgo para desarrollar hiperreactividad bronquial y asma, y es importante diagnosticarlos y hacer un seguimiento respiratorio de ellos²⁸ para identificar precozmente a aquellos con alteración en su capacidad respiratoria²⁹.

En resumen, la conferencia estableció que la necesidad de oxígeno durante los primeros 28 días de vida representa el mayor valor predictivo de la necesidad de oxígeno a las 36 semanas de edad posmenstrual y, por lo tanto, de tener una DBP. Por ello quedó establecido que el diagnóstico debía de basarse en la necesidad de oxígeno durante 28 días y la situación clínica a las 36 semanas de edad posmenstrual o en el momento del alta hospitalaria, lo que ocurriese antes.

Se diferenciaron 2 grupos para el diagnóstico según la edad gestacional: los nacidos con menos de 32 semanas de gestación y los mayores o iguales a 32 semanas. En todos ellos, el común denominador era la necesidad de $\text{FiO}_2 > 21\%$ durante al menos 28 días, siendo el momento del diagnóstico para los menores de 32 semanas de gestación las 36 semanas posmenstruales, y para los de 32 semanas de gestación o mayores, los 56 días de vida posnatal o el alta, lo que ocurriese antes.

Así se definieron, en los menores de 32 semanas de gestación, las formas leves como aquellas que tras 28 días de necesitar oxígeno suplementario este ya no era necesario a las 36 semanas de edad posmenstrual o al alta; las formas moderadas, como aquellas en las que en este momento el paciente necesita $\text{FiO}_2 < 30\%$, y las formas graves cuando es necesario una $\text{FiO}_2 > 30\%$ y/o necesitan presión positiva continua (CPAP nasal o ventilación mecánica).

Para aquellos nacidos con 32 semanas de gestación o más, se aplican los mismos criterios de necesidad de oxígeno, pero se establece el momento del diagnóstico a los 56 días de vida posnatal o al alta, lo que ocurra antes.

No se consideró necesario, en la conferencia de consenso, incluir la presencia de alteraciones radiológicas para el diagnóstico, ya que estas no aumentan la sensibilidad o la especificidad en el diagnóstico²⁵.

El test de reducción de oxígeno y la definición fisiológica de displasia broncopulmonar

Aun cuando en la conferencia no se especificó, sí se sugirió que era necesaria la aplicación de algún test fisiológico de reducción de oxígeno suplementario a las 36 semanas posmenstruales para confirmar la dependencia del oxígeno.

Tabla 1 Clasificación por grados de la DBP

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

F: fisiológica.

Modificado de Jobe y Bancalari²³ y Stenson et al.³⁶.

^a En las formas 3/graves no es estrictamente necesario confirmar dependencia de FiO₂ > 30% si la SaO₂ es 90-96%.

En algunas situaciones, la definición basada exclusivamente en la necesidad de oxígeno suplementario a las 36 semanas posmenstruales puede sobreestimar el diagnóstico de DBP, ya que recién nacidos que están con oxígeno suplementario podrían mantener una SaO₂ > 90% si respiran aire ambiente.

Por ello se estableció que a esta definición sería más correcto asociar una definición fisiológica de DBP, aplicando un test de reducción de oxígeno al llegar a la semana 36 posmenstrual para aquellos pacientes que necesitan oxígeno suplementario pero con una FiO₂ < 30% para mantener una SaO₂ > 90%, y para aquellos otros que, necesitando una FiO₂ > 30%, tienen una SaO₂ > 96%.

Este test se ha demostrado fiable y seguro, y reduce la variabilidad intercentro en el diagnóstico de DBP^{25,30,31}.

El test de reducción de oxígeno fue descrito en 2003 y posteriormente validado en 2004^{30,31}. Este test debe de aplicarse cuando es necesario administrar oxígeno con una FiO₂ < 30% para mantener una SaO₂ > 90% en reposo o cuando, respirando una FiO₂ > 30%, la SaO₂ es > 96%. Aquellos bebés que entre la 35 y 37 semanas de edad posmenstrual dependen de FiO₂ > 30% y/o presión positiva (ventilación mecánica o CPAP) para mantener una SaO₂, entre el 90 y el 96% se diagnóstica de DBP sin necesidad de realizar ningún test. Para aquellos niños con formas leves, este test no es necesario y el diagnóstico queda establecido a los 28 días de tratamiento con oxígeno.

El test de reducción de oxígeno, como originalmente fue descrito, incluye la reducción de la FiO₂ lentamente, hasta llegar a aire ambiente. Si está respirando en cámara abierta, reduciéndose en un 2% cada vez hasta aire ambiente y si está respirando con cánulas nasales disminuyendo el flujo, lo que

condiciona descensos de la FiO₂ del 20% hasta alcanzar el 21% y, posteriormente, se retiran las cánulas nasales³⁰. No se tiene en cuenta la administración de oxígeno durante la alimentación.

El diagnóstico de DBP queda establecido si falla el test de reducción de oxígeno al no poder mantener una saturación > 90% respirando aire ambiente. Este test se realizó con monitorización continua cardiorrespiratoria y de pulsioximetría, y comprende 4 fases: una basal, otra de reducción, otra de aire ambiente y finalmente vuelta a la FiO₂ inicial. Los periodos de descenso de la concentración de oxígeno se seleccionaron arbitrariamente, con una duración de 5 minutos, y la duración del tiempo de respirar aire ambiente, de 60 min.

Una discusión abierta actualmente es cuál debe de ser la saturación de oxígeno objetivo en los prematuros en los que se está administrando oxígeno suplementario, ya que en función de la saturación elegida el diagnóstico de la enfermedad se verá modificado, pero también posiblemente la supervivencia y las secuelas³²⁻³⁶.

Parece razonable que, hasta no disponer de evidencia suficiente, se siga empleando el rango de saturación establecido en la definición fisiológica del 88-92% para suspender la administración de oxígeno suplementario³¹.

En el momento actual vivimos una nueva era en la que la asistencia respiratoria del recién nacido inmaduro es cada vez menos invasiva³⁷; esto junto con el empleo de concentraciones de oxígeno cada vez menores y la monitorización de la saturación de oxígeno más generalizada y de mejor calidad, sin duda, modificará la evolución de la DBP en los próximos años. Aún aplicando un diagnóstico homogéneo de DBP, sigue existiendo una gran variabilidad intercentro³⁸. Sin

embargo, no podemos olvidar que, por el simple hecho de nacer prematuro, el desarrollo pulmonar es diferente, más aun en aquellos nacidos con pesos extremadamente bajos (< 1.000 g) y que muy probablemente ya solo por esta condición la capacidad respiratoria puede verse afectada, no solo inicialmente, sino en un futuro, más aun si existe un diagnóstico previo de DBP^{39,40}, por lo que muy probablemente nos enfrentemos a la necesidad de reevaluar las definiciones de la DBP, como ya se está sugiriendo para otras definiciones, como la de la insuficiencia respiratoria aguda del prematuro⁴¹.

Recomendación

El uso estricto de la definición de consenso con aplicación de la definición fisiológica es la mejor forma para poder reducir la variabilidad en el diagnóstico de DBP. Aunque cada vez son mayores los avances en el cuidado de los recién nacidos de mayor riesgo de desarrollar DBP, es razonable seguir aplicando esta clasificación en nuestro medio.

Sin embargo, se ha sugerido modificar no la clasificación ni la definición de DBP, sino la nomenclatura, usando estadios en lugar de grados de gravedad. Así se empieza a generalizar el uso en grados 1, 2 y 3 en lugar de leve, moderada y grave, aplicándose igualmente la definición fisiológica (tabla 1).

Aun cuando claramente existe una correlación entre la gravedad de la DBP en el momento del diagnóstico y la evolución posterior²⁶, el empleo de los términos leve, moderada y grave puede tener implicaciones que generen ansiedad y estrés sobre la calidad de vida futura de los pequeños afectados de DBP, por lo que esta clasificación puede tener un lugar cada vez más destacado^{42,43}.

Conclusiones

En este momento, y con la evidencia actual, es recomendable:

1. Evitar el uso del término genérico de enfermedad pulmonar crónica y referirse a DBP para definir esta entidad.
2. Mantener la definición de consenso de DBP²³, como:
 - Necesidad de oxígeno suplementario durante ≥ 28 días y situación clínica a las 36 semanas de edad posmenstrual o en el momento del alta en los menores de 32 semanas de gestación, y a los 56 días de edad cronológica para los nacidos con 32 o más semanas de gestación, para definir el estadio o gravedad.
 - Clasificar por grados o definir el estadio de la misma en el momento del diagnóstico (tabla 1).
3. Confirmar la dependencia del oxígeno suplementario mediante la aplicación de un test de reducción de oxígeno para el diagnóstico cuando a las 36 (35-37) semanas de edad posmenstrual sea necesario administrar una $FiO_2 < 30\%$ para mantener una saturación de oxígeno entre el 90 y el 96%, o cuando esta sea superior al 96% con una $FiO_2 > 30\%$.
4. Finalmente, parece seguro en el momento actual, y mientras no exista nueva evidencia, mantener el límite inferior de saturación en estos pacientes entre el 88 y el 92% para definir la necesidad de oxígeno suplementario.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Northway WH, Rosan RC, Porter DY. Pulmonary disease following respirator therapy of hyaline-membrane disease. Bronchopulmonary dysplasia. *N Engl J Med*. 1967;276:357-68.
2. Hawker JM, Reynolds EOR, Taghizadeh A. Pulmonary surface tension and pathological changes in infants dying after respirator treatment for severe hyaline membrane disease. *Lancet*. 1967;ii:75-7.
3. Nelson NM. Chronology, morphology and physiology of pulmonary oxygen toxicity. En: Lucey JF, editor. *Problems of neonatal intensive care units. Report of the 59th Ross Conference on Pediatric Research*. Columbus: Ross Laboratories; 1969. p. 44.
4. Pusey VA, MacPherson RI, Chernick V. Pulmonary fibroplasia following prolonged artificial ventilation of newborn infants. *Can Med Assoc J*. 1969;100:451-7.
5. Coalson JJ, Kuehl TJ, Escobedo MB, Hilliard JL, Smith F, Meredith K, et al. A baboon model of bronchopulmonary dysplasia: II. Pathologic features. *Exp Mol Pathol*. 1982;37:335-50.
6. Escobedo MB, Hilliard JL, Smith F, Meredith K, Null DM, Walsh W, et al. A baboon model of bronchopulmonary dysplasia: I. Clinical features. *Exp Mol Pathol*. 1982;37:323-34.
7. DeLemos RA, Coalson JJ, Gerstmann DR, Kuehl TJ, Null DM. Oxygenotoxicity in the premature baboon with hyaline membrane disease. *Am Rev Respir Dis*. 1987;136:677-82.
8. Coalson J, Kuehl T, Prihoda T, deLemos R. Diffuse alveolar damage in the evolution of bronchopulmonary dysplasia in the baboon. *Pediatr Res*. 1988;24:357-66.
9. Jobe AH. The new BPD. *Neo Reviews*. 2006;7:e531-45.
10. Coalson JJ, Winter VT, Siler-Khodr T, Yoder BA. Neonatal chronic lung disease in extremely immature baboons. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999;160:1333-46.
11. Stenmark KR, Abman SH. Lung vascular development: implications for the pathogenesis of bronchopulmonary dysplasia. *Annu Rev Physiol*. 2005;67:623-61.
12. Charafeddine L, D'Angio CT, Phelps DL. Atypical chronic lung disease patterns in neonates. *Pediatrics*. 1999;103:759-65.
13. Krauss AN, Klain DB, Auld PA. Chronic pulmonary insufficiency of prematurity (CPIP). *Pediatrics*. 1975;55:55-8.
14. Bancalari E, Abdenour GE, Feller R, Gannon J. Bronchopulmonary dysplasia: clinical presentation. *J Pediatr*. 1979;85:819-23.
15. Tooley WH. Epidemiology of bronchopulmonary dysplasia. *J Pediatr*. 1979;85:851-5.
16. Workshop on bronchopulmonary dysplasia. *J Pediatr*. 1979;95:815-920.
17. Frank L, Sosenko IR. Under nutrition as a major contributing factor in the pathogenesis of bronchopulmonary dysplasia. *Am Rev Respir Dis*. 1988;138:725-9.
18. Fujiwara T, Maeta H, Chida S, Morita T, Watabe Y, Abe T. Artificial surfactant therapy in hyaline membrane disease. *Lancet*. 1980;i:55-9.
19. 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.
20. McCarthy MUS. Recommendations for antenatal corticosteroids. *Lancet*. 1994;343:726.
21. Jobe AH. The new BPD: an arrest of lung development. *Pediatr Res*. 1999;66:641-3.
22. López ES, Rodríguez EM, Navarro CR, Sánchez-Luna M. Initial respiratory management in preterm infants and bronchopulmonary dysplasia. *Clinics (Sao Paulo)*. 2011;66:823-7.

23. Jobe AH, Bancalari E. NICHD/NIH Workshop summary: bronchopulmonary dysplasia. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001;163:1723-9.
24. Hack M, Wilson-Costello D, Friedman H, Taylor GH, Schluchter M, Fanaroff AA. Neurodevelopment and predictors of outcomes of children with birth weights of less than 1000 g. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2000;154:725-31.
25. 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.
26. Short EJ, Kirchner HL, Asaad GR, Fulton SE, Lewis BA, Klein N, et al. Developmental sequelae in preterm infants having a diagnosis of bronchopulmonary dysplasia: analysis using a severity-based classification system. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2007;161:1082-7.
27. Stoll BJ, Hansen NI, Bell EF, Shankaran S, Laptook AR, Walsh MC, et al. Neonatal outcomes of extremely preterm infants from the NICHD Neonatal Research Network. *Pediatrics.* 2010;126:443-56.
28. Mai XM, Gäddlin PO, Nilsson L, Finnström O, Björkstén B, Jenmalm MC, et al. Asthma, lung function and allergy in 12-year old children with very low birth weight: a prospective study. *Pediatr Allergy Immunol.* 2003;14:184-92.
29. Schmalisch G, Wilitzki S, Roehr CC, Proquitté H, Bühner C. Development of lung function in very low birth weight infants with or without bronchopulmonary dysplasia: longitudinal assessment during the first 15 months of corrected age. *BMC Pediatr.* 2012;12:37.
30. 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.
31. Walsh MC, Yao Q, Gettner P, Hale E, Collins M, Hensman A, et al. NICHD Neonatal Research Network: Impact of a physiologic definition on bronchopulmonary dysplasia rates. *Pediatrics.* 2004;114:1305-11.
32. Di Fiore JM, Walsh M, Wrage L, Rich W, Finer N, Carlo WA, et al. Low oxygen saturation target range is associated with increased incidence of intermittent hypoxemia. *J Pediatr.* 2012;161:1047-52.
33. STOP-ROP Multicenter Study Group. Supplemental Therapeutic Oxygen for Prethreshold Retinopathy of Prematurity (STOP-ROP), a randomized, controlled trial. I: Primary outcomes. *Pediatrics.* 2000;105:295-310.
34. Askie LM, Henderson-Smart DJ, Ko H. Restricted versus liberal oxygen exposure for preventing morbidity and mortality in preterm or low birth weight infants. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2009. CD001077.
35. Carlo WA, Finer NN, Walsh MC, Rich W, Gantz MG, Laptook AR, et al., SUPPORT study group of the Eunice Kennedy Shriver NICHD Neonatal Research Network. Target ranges of oxygen saturation in extremely preterm infants. *N Eng J Med.* 2010;362:1959-69.
36. Stenson P, Brocklehurst P, Tarnow-Mordi W. UK and Australian and New Zealand BOOST II trials. Increased 36-week survival with high oxygen saturation target in extremely preterm infants. *N Eng J Med.* 2011;364:1680-2.
37. Carlo WA. Gentle ventilation: the new evidence from the SUPPORT, COIN, VON, CURPAP, Colombian Network, and Neocosur Network trials. *Early Hum Dev.* 2012;88 Suppl 2: S81-3.
38. Ambalavanan N, Walsh M, Bobashev G, Das A, Levine B, Carlo WA, et al. Intercenter differences in bronchopulmonary dysplasia or death among very low birth weight infants. *Pediatrics.* 2011;127:e106-16.
39. Balinotti JE, Chakr VC, Tiller C, Kimmel R, Coates C, Kisting J, et al. Growth of lung parenchyma in infants and toddlers with chronic lung disease of infancy. *Am J Respir Crit Care Med.* 2010;181:1093-7.
40. Fakhoury KF, Sellers C, Smith EO, Rama JA, Fan LL. Serial measurements of lung function in a cohort of young children with bronchopulmonary dysplasia. *Pediatrics.* 2010;125: e1441-7.
41. Bancalari EH, Jobe AH. The respiratory course of extremely preterm infants: a dilemma for diagnosis and terminology. *J Pediatr.* 2012;161:585-8.
42. Ryan RM. A new look at bronchopulmonary dysplasia classification. *J Perinatol.* 2006;26:207-9.
43. Deakins KM. Bronchopulmonary dysplasia. *Respir Care.* 2009;54:1252-62.