

Potencial hereditario de displasia broncopulmonar definida por la declaración de consenso del Instituto Nacional de Salud

Pascal M. Lavoie, MD, PhD, FRCPC^a, Chandra Pham, RN^b, y Kerry L. Jang, PhD^c

OBJETIVO: Determinar la magnitud de los efectos genéticos en la susceptibilidad y los factores de riesgo para la displasia broncopulmonar (BPD) utilizando la definición de consenso clínicamente validada del Instituto Nacional de Salud (NIH), como una aproximación demostrada de la evolución respiratoria y de desarrollo neurológico a largo plazo en bebés con peso extremadamente bajo al nacer (ELBW).

MÉTODOS: Analizamos los datos clínicos de parejas de gemelos nacidos a las 30 semanas de gestación o menos en la British Columbia, Canadá, entre 1993 y 2006. Se utilizaron las diferencias en las correlaciones entre parejas de gemelos monocigóticos (MZ) y dicigóticos (DZ), y estrategias de modelos ajustados para cuantificar la contribución relativa de la genética, y de los factores ambientales compartidos y no compartidos.

RESULTADOS: Entre los 318 gemelos con cigosidad conocida, las similitudes entre las parejas MZ fueron mayores que las observadas entre las parejas DZ, lo que sugiere un potencial hereditario significativo para BPD. Los análisis de modelos ajustados confirmaron que los efectos genéticos explicaban el 82% y 79% de las variaciones observadas en la susceptibilidad para BPD, definidas respectivamente por el suplemento de oxígeno a las 36 semanas o por el uso de la definición de consenso del NIH. La variación en PDA hemodinámicamente significativa fue ampliamente explicada por los efectos genéticos, mientras que la variabilidad observada en la susceptibilidad a las infecciones bacterianas transmitidas por la sangre fue mayoritariamente debida a una mezcla de factores ambientales comunes y únicos para cada niño.

CONCLUSIONES: Tanto la susceptibilidad a BPD como la persistencia de PDA son significativamente heredables. Nuestro estudio ofrece más razones

para investigar más marcadores de estratificación de riesgo genético útiles para predecir las consecuencias más significativas respiratorias y de desarrollo neurológico a largo plazo de la BPD en neonatos prematuros.

La displasia broncopulmonar (DBP) es una enfermedad multifactorial, caracterizada por problemas en el desarrollo alveolar y vascular de los pulmones. Los factores ambientales, como altos niveles de exposición a oxígeno, ventilación mecánica o infecciones repetidas, juegan un importante papel en la etiología, aunque estudios recientes han sugerido una importante predisposición genética¹. Los niños con BPD tienen un riesgo aumentado de muerte, complicaciones respiratorias en la infancia y problemas a largo plazo de desarrollo neurológico^{2,3}. La falta de beneficios clínicos mantenidos de las intervenciones terapéuticas posnatales tardías y los perjudiciales efectos indeseables de los corticosteroides han acrecentado el interés en la búsqueda de marcadores biológicos precoces útiles en la selección de intervenciones terapéuticas encaminadas a promover los beneficios pulmonares y de desarrollo neurológico a largo plazo^{4,5}.

Dos estudios previos comunicaron las influencias genéticas en la etiología de la BPD. El primero fue un estudio familiar de Parker et al, que mostró una gran concordancia para BPD entre parejas de hermanos afectados. Este estudio indicó que la BPD tenía un componente familiar, pero no fue capaz de diferenciar si el incremento de concordancia en hermanos era debido a genes susceptibles compartidos entre hermanos o era por factores ambientales a los que habían sido expuestos ambos hermanos⁶. Por el contrario, los estudios de gemelos son una potente herramienta para separar los efectos genéticos y ambientales, comparando los índices de aparición de enfermedades en parejas de gemelos monocigóticos (MZ) y dicigóticos (DZ). La mayor semejanza entre parejas MZ que DZ implica la presencia de influencias genéticas, debido a la semejanza genética dos veces mayor en gemelos MZ que en DZ. Utilizando los datos combinados de cuatro centros de neonatología de EE. UU., Bhandari et al¹ comunicaron que el 53% de la variabilidad observada en la incidencia de BPD fue atribuible directamente a diferencias genéticas (denominadas h^2 o heredabilidad). Sin embargo, por razones prácticas, los investigadores usa-

^aDepartamento de Pediatría, División de Neonatología, y ^cDepartamento de Psiquiatría, Universidad de la Columbia Británica, Vancouver, Canadá; ^bCentro de Salud de niños y mujeres de la Columbia Británica, Vancouver, Canadá.

Correspondencia: Pascal M. Lavoie, MD, PhD, FRCPC, Departamento de Pediatría, División de Neonatología, Centro de Salud de niños y mujeres de la Columbia Británica, Room 1R47, 4480 Oak St, Vancouver BC, Canadá V6H 3V4, Canadá.

Correo electrónico: plavoie@cw.bc.ca

TABLA 1. Características clínicas de toda la población de referencia y de los niños con cigosidad conocida

	Cohorte completa (n = 478 neonatos)	Niños de cigosidad conocida (n = 318 neonatos)	Diferencia, IC 95%, % ^a
GA (semanas ± DE)	28,0 ± 1,9	27,9 ± 1,8	
BW (g ± DE)	1.136 ± 314	1.116 ± 314	
Género masculino, n (%)	262 (54,8)	177 (55,7)	-6,2 a 7,9
Muerte ≥ 28 días y ≤ 36 semanas PMA, n (%)	6 (1,3)	3 (0,9)	-1,1 a 1,8
Crecimiento intrauterino discordante, n (%)	29 (6,1)	26 (8,2)	-5,8 a 1,6
RDS, n (%)	371 (77,6)	246 (77,4)	-5,7 a 6,2
PDA que requirió tratamiento con indometacina, n (%)	142 (29,7)	96 (30,2)	-7,0 a 6,0
PDA que requirió sutura quirúrgica, n (%)	61 (12,8)	36 (11,3)	-3,2 a 6,0
≥ 1 cultivo sanguíneo positivo, n (%)	123 (25,7)	88 (27,7)	-8,2 a 4,4
BPD, n ^b (%)	86 (18,0)	63 (19,8)	-7,4 a 3,8
BPD grave, n ^b (%)	29 (6,1)	24 (7,5)	-5,1 a 2,1
Duración del O ₂ suplementario (días), mediana (rango de intercuartiles)	10 (1-43)	12 (1-44)	
Duración de la ventilación mecánica (días), mediana (rango de intercuartiles)	5 (1-22)	6 (1-23)	

^aNinguna de las diferencias fue significativa en un IC del 95%.

^bBPD se define como la necesidad de oxígeno suplementario a las 36 semanas.

^cBPD grave se define como la necesidad de soporte de presión (p. ej., NCPAP o ventilación mecánica) a las 36 semanas.

BPD: displasia broncopulmonar; BW: peso al nacer; DE: desviación estándar; GA: edad de gestación; IC: intervalo de confianza; PMA: última regla; RDS: síndrome de distrés respiratorio.

ron una definición arbitraria de BPD (p. ej.: la necesidad de oxígeno suplementario a las 36 semanas) que se sabe que tiene poca correlación con el resultado del desarrollo neurológico tardío, en particular en la población con riesgo de ELBW⁷.

Para tratar este tema, aplicamos la definición de BPD del National Institute of Child Health and Human Development (NICHD)/National Heart, Lung, and Blood Institute Workshop desarrollada en el año 2000⁸. Las ventajas más importantes de esta definición, comparada con otras definiciones⁷, es que reconoce distintos niveles de gravedad de la enfermedad y predice de forma más precisa el espectro de riesgo de resultados adversos de desarrollo neurológico en una edad temprana.

Por lo tanto, el objetivo del presente estudio es determinar la magnitud de los efectos genéticos en la susceptibilidad y los factores de riesgo para la BPD, comparando definiciones validadas clínicamente para resultados respiratorios y de desarrollo neurológico a largo plazo.

MÉTODOS

Pacientes y base de datos

La muestra consistió en 478 gemelos que nacieron entre el 15 de noviembre de 1993 y el 31 de diciembre de 2006, y que fueron ingresados en el Children's & Women's Health Centre of British Columbia (BC) en Vancouver, Canadá (tablas 1 y 2). Este centro es del nivel primario provincial III/IV NICU, que ingresa cerca de 600 neonatos anualmente, incluyendo la mayoría de los niños de peso extremadamente bajo al nacer, nacidos en la provincia de BC. Se recogieron de forma prospectiva los datos de todos los niños desde el ingreso hasta el alta o el fallecimiento, utilizando criterios preestructurados definidos objetivamente. La información recogida incluía datos demográficos, historia maternal pre y perinatal, del parto y evolución neonatal y los resultados neonatales más importantes. La exactitud de la información en los registros de las bases de datos se confirmó por encima del 95%, tal y como lo estableció una revisión secundaria de la mayoría de los informes médicos de los niños en este estudio. La población del estudio incluyó a todos los niños de 30 semanas completas o menos de gestación. Los pacientes que fallecieron en los primeros 28 días de vida o antes de las 36 semanas PMA se excluyeron para el análisis de BPD a los

TABLA 2. Comparación de parejas de hermanos de cigosidad conocida

	MZ (n = 70 parejas)	DZ (n = 89 parejas)	Diferencia, IC 95%, %
GA (semanas ± DE)	27,8 ± 1,9	27,9 ± 1,9	
BW (g ± DE)	1.104 ± 326	1.129 ± 311	
Género masculino, n (%)	84 (60,0)	93 (52,2)	3,2 a 19
Muerte ≥ 28 días y ≤ 36 semanas PMA, n	1	2	-2,5 a 1,7
Crecimiento intrauterino discordante, n (%)	9 (6,4)	17 (9,6)	-9,0 a 2,8
Cesárea, n (%)	44 (62,9)	62 (70,0)	-21 a 8,0
RDS, n (%)	99 (70,7)	147 (82,6)	2,5 a 21 ^a
PDA que requirió tratamiento con indometacina, n (%)	35 (25,0)	61 (34,3)	-0,7 a 19
PDA que requirió sutura quirúrgica, n (%)	14 (10,0)	22 (12,4)	-4,6 a 9,3
≥ 1 cultivo sanguíneo positivo, n (%)	47 (33,6)	41 (23,0)	0,5 a 20 ^a
NEC que requirió cirugía	2 (1,4)	74 (2,2)	-3,8 a 2,1
BPD, n ^a (%)	33 (23,6)	30 (16,9)	-2,2 a 16
BPD grave, n ^c (%)	13 (9,3)	11 (6,2)	-2,9 a 9,1
Duración del suplemento de O ₂ (días), mediana (rango de intercuartiles)	12 (1-55)	14 (2-41)	
Duración de la ventilación mecánica (días), mediana (rango de intercuartiles)	7 (2-24)	5 (2-22)	
Uso de diuréticos orales, n (%)	31 (21,4)	31 (17,4)	-3,5 a 14

^aDiferencias significativas.

^bBPD se define como la necesidad de oxígeno suplementario a las 36 semanas.

^cBPD grave se define como la necesidad de soporte de presión (p. ej., NCPAP o ventilación mecánica) a las 36 semanas.

BPD: displasia broncopulmonar; BW: peso al nacer; DE: desviación estándar; DZ: gemelos dicigóticos; GA: edad gestacional; IC: intervalo de confianza; MZ: gemelos monogigóticos; NEC: enterocolitis necrotizante; PDA: ductus arterioso permeable; PMA: última regla; RDS: síndrome de distrés respiratorio.

28 días o a las 36 semanas, respectivamente (ver definiciones posteriores). La cigosidad se determinó utilizando la corionicidad proveniente de los ultrasonidos fetales precoces o del examen histológico de la placenta realizado en el Children's & Women's Health Centre of British Columbia. La confirmación histológica de la corionicidad fue anterior a los ultrasonidos fetales excepto en 2 casos en los que se había realizado septostomía antenatal de las membranas. Los gemelos dicoriónicos sólo se consideraron dicigóticos si diferían en el grupo sanguíneo o el género y si no fueron excluidos del análisis. Los gemelos monocoriónicos se consideraron monocigóticos por defecto pues son extremadamente raros los dicigóticos en estos casos⁹. El estudio fue aprobado por el Comité Ético de Investigación de la University of British Columbia.

Definiciones

En el análisis se incluyeron tres definiciones ampliamente utilizadas y validadas clínicamente: 1) necesidad de suplemento de oxígeno crónico durante al menos 28 días¹⁰ (BPD-28 DÍAS); 2) necesidad de suplemento de oxígeno a las 36 semanas de la última regla (PMA) o parto domiciliario fuera cual fuera el primero¹¹ (BPD-36 SEM); y 3) BPD definido categóricamente (leve, moderado o grave) basado en la definición de consenso de NICHD⁸ (BPD-NICHHD). Según la definición de consenso de NICHD, se definió "BPD leve" como la necesidad de oxígeno suplementario durante al menos 28 días. Se definió "BPD moderado" como la necesidad de suplemento de oxígeno a las 36 semanas PMA sin soporte de presión positivo (p. ej., NCPAP o ventilación mecánica). "BPD grave" se definió como la necesidad de soporte de presión positivo (p. ej., NCPAP o ventilación mecánica) para enfermedad pulmonar crónica a las 36 semanas PMA. La información sobre el estatus respiratorio del niño hasta el momento del alta también se obtuvo en todos los niños que fueron trasladados antes de las 36 semanas PMA. Nuestra institución no utilizó un test fisiológico confirmando las necesidades de oxígeno en el momento de la valoración¹².

La edad gestacional se determinó basándose en el primer día del último ciclo menstrual si se consideraron exactas las fechas del ciclo, o en caso contrario, datándolo por ultrasonido precoz. El crecimiento intrauterino discordante se definió como la discrepancia mayor del 20% en las medidas de crecimiento entre los fetos. Se definió el síndrome de distrés respiratorio (RDS) según los criterios clínicos de los síntomas de distrés respiratorio en las primeras 24 h de vida/o la necesidad de administración de surfactante. El ductus arterioso permeable (PDA) se definió por signos clínicos apoyados por confirmación ecocardiográfica. Sin embargo, sólo se incluyeron en el análisis aquellos con PDA hemodinámicamente significativa que precisaba tratamiento, ya fuera con indometacina (PDA-INDO), ya con sutura quirúrgica (PDA-SURG).

Análisis estadístico

El potencial hereditario se estima por comparación de la similitud intra-pareja (por ejemplo, indexada por un coeficiente de correlación) entre parejas MZ y DZ. Al contrario que en artículos publicados previamente, el presente estudio utiliza modelos de ecuaciones estructurales para producir estimaciones de la contribución relativa de las influencias genéticas aditivas (A), o de las influencias ambientales compartidas (C) y no compartidas (E). Las influencias genéticas aditivas reflejan los efectos genéticos transmitidos directamente de los padres a su descendencia. Los efectos ambientales compartidos incluyen todas aquellas experiencias que influyan en los niños dentro de una familia en el mismo grado (por ejemplo, estado socioeconómico, prácticas institucionales, etc.). Los efectos ambientales no compartidos incluyen los eventos que tienen efectos diferenciales sobre cada miembro de la familia (por ejemplo, enfermedades intercurrentes, etc.). La adaptación del modelo de ecuación estructural se ha convertido en el método estándar para estimar la heredabilidad principalmente porque permite realizar una evaluación estadística de la significación de los efectos genéticos y ambientales y computarizar los intervalos de confianza, algo imposible de realizar con los métodos anteriores (comentado en 13, 14).

Las similitudes intra-par de cada definición se estimaron con el software estadístico PRELIS 2.3¹⁵. Este programa estadístico selecciona el coeficiente de correlación adecuado (r) para tener en cuenta el nivel de medición de cada definición¹⁴ (por ejemplo, intervalo o datos categóricos). Para BPD-28DAYS, BPD-36WKS, RDS, PDA-INO, y PDA-SURG (codificado como 0 = ausencia o 1 = presencia) se computarizaron las correlaciones canónicas a partir de tablas de contingencia creadas entre hermanos para cada cigosidad. Se calculó una correlación Pearson de producto-momento para BPD-NICHHD (codificado como 0 = ausencia, 1 = leve, 2 = moderado y 3 = grave) y diversos cultivos en sangre positivos. La introducción de la fecha de nacimiento como covariado no modificó significativamente las correlaciones de gemelos intra-par.

El estudio utilizó una estrategia de ajuste de un modelo de ecuación estructural que adaptaba cuatro modelos separados a las correlaciones MZ y DZ intra-par para cada definición, con el fin de estimar la magnitud y probar la significación estadística de los parámetros A, C y E por el método de al menos cuadrados ponderados utilizando software estadístico Mx^{14,16}. El medio principal para valorar el ajuste relativo de cada modelo es comparando la magnitud del ratio de probabilidad chi cuadrado (χ^2) computarizado para cada modelo frente a otro. Los modelos con χ^2 indican un ajuste superior en comparación con los modelos con valores más altos de χ^2 . Las diferencias entre modelos se prueban frente a la distribución χ^2 ($p < 0,05$). El modelo 1 es el modelo basal que estima la magnitud de las influencias A, C y E (modelo ACE). El modelo 2 (modelo AE) prueba la significación estadística del ambiente familiar compartido (p. ej., C) en comparación con el modelo basal. La significación de C se prueba sustrayendo del valor de χ^2 del modelo basal (modelo 1) del valor de χ^2 asociado al modelo AE (modelo 2) y probado frente a la distribución de χ^2 . La ausencia de cambios significativos en χ^2 entre los modelos indica que el parámetro eliminado no tenía efecto. Por el contrario, un cambio significativo en χ^2 indica que el parámetro contribuye significativamente a la variabilidad observada y debe conservarse. De forma similar, el modelo 3 prueba la significación de la influencia genética especificando sólo influencias ambientales compartidas y no compartidas (CE), mientras que el modelo 4 (sólo E) prueba si los eventos o circunstancias únicos en un individuo pueden influir satisfactoriamente en los datos.

Además de χ^2 , el ajuste del modelo se valora también usando el Criterio de Información de Akaike¹⁷ ($AIC = \chi^2 - 2df$; df = grado de libertad). El AIC se utiliza porque incluye en la magnitud del cociente de verosimilitud χ^2 el principio de parsimonia, en el que los modelos que pueden explicar los datos con menos parámetros se consideran superiores a los modelos que especifican más parámetros. En resumen, el modelo más satisfactorio en el presente estudio es uno que no incremente significativamente χ^2 , proporcione el valor más pequeño de AIC y explique la varianza con el menor número de parámetros. Las estimaciones de los parámetros A, C y E del mejor ajuste están elevadas al cuadrado para proporcionar las proporciones estandarizadas familiares (%) de la varianza atribuible a cada efecto h^2_A , c^2 , y e^2 , respectivamente.

RESULTADOS

Las características clínicas eran similares entre toda la cohorte de 478 neonatos y el subgrupo de 318 neonatos de cigosidad conocida utilizados para el análisis (véase tabla 1). Dentro del grupo de cigosidad conocida, los neonatos NZ y DZ eran similares en términos de variables de confusión potenciales, con excepción de que había una incidencia más alta de RDS y una incidencia más baja de bacteriemia en los gemelos DZ (tabla 2).

En el análisis inicial, se determinaron las correlaciones intra-par en los gemelos MZ y DZ para las tres definiciones de BPD: BPD-28DAYS, BPD-36WKS y BPD-NICHHD (véanse definiciones detalladas en métodos). Como muestra la tabla 3, los coeficientes de correla-

TABLA 3. Similitudes de las parejas de hermanos

Resultado analizado	r_{MZ}	r_{DZ}
BPD-28DAYS	0,87	0,87
BPD-36WKS	0,81	0,53
BPD-NICHD	0,78	0,51
RDS	0,71	0,67
PDA-INDO	0,93	0,57
PDA-SURG	0,99	0,76
Número de cultivos sanguíneos positivos	0,25	0,27

BPD-28DAYS; BPD-36WKS; BPD-NICHD: BPD definido categóricamente basado en la definición de consenso de NICH; PDA-INDO: PDA que precisa tratamiento con indometacina; PDA-SURG: PDA que precisa tratamiento con sutura quirúrgica; RDS: síndrome de distrés respiratorio.

r = coeficientes de correlación intra-pares monocigóticos (MZ) o dicigóticos (DZ) e intervalos de confianza del 95%. La superior correlación en las parejas MZ en comparación con las parejas DZ ($r_{MZ} > r_{DZ}$) implica la existencia de efectos genéticos aditivos medibles s (h^2) que se siguen analizando en los modelos de ecuación estructural (véanse métodos para más detalles).

ción (r) en los pares MZ fueron mayores para BPD-36WKS y BPD-NICHD, lo que sugiere la presencia de una influencia genética significativa de la necesidad de oxígeno suplementario a las 36 semanas. De forma similar, MZ superó también las correlaciones DZ para ductus arterioso permeable (PDA) que requirió indometacina (PDA-INDO) o tratamiento quirúrgico (PDA-SURG), lo que sugiere la presencia de una responsabilidad genética para un PDA hemodinámicamente significativo. Se sugirió una pequeña influencia genética para BPD-28DAYS, síndrome de distrés respiratorio o el número de cultivos sanguíneos positivos (tabla 3).

Las ecuaciones estructurales ajustadas a los coeficientes de las correlaciones confirmaron los resultados sugeridos por las correlaciones de gemelos. Como se muestra en la tabla 4, para PDA-INDO, BPD-36WKS y BPD-NICHD la supresión de los efectos ambientales compartidos (C) en el modelo 2 (en comparación con el valor basal) no aumentó significativamente los cocientes de verosimilitud (χ^2), lo que indica por tanto que los efectos ambientales compartidos (C) son insignificantes. Sin embargo, la supresión de los efectos genéticos aditivos (A) del modelo 3 (modelo CE) ocasionó un aumen-

TABLA 4. Resultados del ajuste del modelo para cada variable χ^2

	Modelo 1	Modelo 2	Modelo 3
Parámetros del modelo	ACE	AE	CE
Grados de libertad utilizados en cada modelo	3	4	4
Variable analizada			
BPD-28DAYS	0,000	153,7	0,011*
BPD-36WKS	0,000	3,20*	12,4
BPD-NICHD	0,000	2,21*	10,2
RDS	1,000	6,5	0,058*
PDA-INDO	0,000	1,4*	15,2
PDA-SURG	0,000*	57,6	45,0
Número de cultivos sanguíneos positivos	0,009	N/A	0,009*

*El mejor modelo ajustado.

BPD-NICHD: BPD definido categóricamente basado en la definición de consenso de NICH; N/A: no probado puesto que la correlación entre gemelos sugería la ausencia de efectos genéticos ($r_{DZ} > r_{MZ}$); PDA-INDO: PDA que precisa tratamiento con indometacina; PDA-SURG: PDA que precisa tratamiento con sutura quirúrgica; RDS: síndrome de distrés respiratorio.

El modelo 1 se utiliza como modelo basal. Se indican los parámetros especificados en cada modelo: A = efectos genéticos aditivos, C = efectos ambientales comunes y E = efectos ambientales no compartidos. Ningún modelo sólo E proporcionó un ajuste a los datos, y por tanto no se muestra por una cuestión de brevedad (disponible bajo petición).

to significativo de χ^2 para estas variables, lo que indica una contribución genética significativa. El modelo 4 (sólo E), que suprime tanto los efectos genéticos (A) como los efectos ambientales compartidos (C), ocasionó un incremento significativo de χ^2 para todas las definiciones probadas (no mostradas). Así pues, el modelo 2, que especifica sólo las influencias genéticas aditivas y las ambientales compartidas, proporciona la explicación más satisfactoria para la variabilidad observada en estos resultados. Por el contrario, la variabilidad en BPD-28DAYS y RDS podría explicarse completamente por los efectos ambientales compartidos y no compartidos; tal como se muestra en la tabla 4, los efectos ambientales compartidos (C) aumentan significativamente χ^2 , mientras que la supresión de los efectos genéticos aditivos (A) no se tradujo en ningún cambio significativo en χ^2 . Respecto a los cultivos sanguíneos positivos, puesto que la correlación entre gemelos DZ supera la correlación entre gemelos MZ, no se sugieren efectos genéticos aditivos. Esto se ve confirmado por un ajuste idéntico del modelo basal al modelo 3, que estima sólo los efectos ambientales compartidos (C) y no compartidos (E). Finalmente, para PDA-SURG, la supresión de los parámetros A y C aumentó significativamente χ^2 , lo que indica que los efectos A, C y E afectan significativamente la variabilidad de este resultado. Las estimaciones de este parámetro para A, C y E eran elevadas al cuadrado para proporcionar las estimaciones de la heredabilidad h^2_A , c^2 , y e^2 . Para las definiciones con un componente heredable significativo, las estimaciones de h^2 fueron del 78% para BPD-NICHD; 82% para BPD-36WKS; 48% para PDA-SURG; y 93% para PDA-INDO (tabla 5).

DISCUSIÓN

El presente estudio indica que la susceptibilidad a BPD es significativamente heredable en recién nacidos ≤ 30 semanas de edad gestacional utilizando definiciones validadas clínicamente de la evolución pulmonar y de desarrollo neurológico a largo plazo. Comunicamos también por primera vez efectos genéticos significativos sobre el PDA hemodinámicamente significativo, un factor de riesgo para BPD. Al contrario que en estudios previos, la estrategia metodológica utilizada en nuestro análisis permite también la definición del papel de los estresores ambientales comunes, así como de los factores únicos en cada niño (es decir, factores ambientales no compartidos). Esto tiene especial importancia para comprender la etiología multifactorial de la BPD. Para BPD-36WKS y BPD-NICHD, las estimaciones del potencial hereditario fueron algo más altas que las comunicadas anteriormente, quizá debido a las diferencias en la magnitud relativa de los estresores ambientales, la inclusión en nuestro estudio de recién nacidos de edad gestacional baja o las diferencias en el método utilizado¹.

Es especialmente interesante destacar que la contribución relativa de los factores genéticos y ambientales parece variar dependiendo de la gravedad de la BPD. Las variaciones en la BPD-28DAYS fueron completamente atribuibles a los efectos ambientales, predominantemente a los efectos ambientales compartidos.

La dependencia de oxígeno suplementario a los 28 días refleja probablemente una fase inicial en el pro-

TABLA 5. Estimaciones de la heredabilidad

Variable analizada	h^2_A (IC 95%)	c^2 (IC 95%)	e^2 (IC 95%)
BPD-28DAYS		0,87 (0,75-1,00)	0,13 (0,00-0,25)
BPD-36WKS	0,82 (0,70-0,97)		0,18 (0,03-0,30)
BPD-NICHHD	0,79 (0,67-0,93)		0,21 (0,06-0,33)
RDS		0,69 (0,53-0,88)	0,31 (0,12-0,47)
PDA-INDO	0,93 (0,81-1,0)		0,07 (0,00-0,19)
PDA-SURG	0,48 (0,33-0,62)	0,52 (0,38-0,66)	0,00 (0,00-0,13)
N.º de cultivos sanguíneos positivos		0,26 (0,078-0,45)	0,74 (0,57-0,92)

BPD-NICHHD: BPD definido categóricamente basado en la definición de consenso de NICH; IC: intervalo de confianza; PDA-INDO: PDA que precisa tratamiento con indometacina; PDA-SURG: PDA que precisa tratamiento con sutura quirúrgica; RDS: síndrome de distrés respiratorio. Las correlaciones se describen por h^2_A = efectos genéticos aditivos; c^2 = efectos ambientales compartidos; e^2 = efectos ambientales no compartidos y se calcularon elevando al cuadrado los parámetros A, C y E de las ecuaciones estructurales.

ceso de la enfermedad, claramente determinada por factores comunes a los gemelos, como la edad gestacional, mientras que la condición a las 36 semanas parece reflejar mejor una susceptibilidad biológica subyacente⁸.

Aunque este estudio indica un componente genético significativo en la susceptibilidad a BPD, no puede conocerse la naturaleza molecular de este efecto. Igual que en otras enfermedades complejas, es probable que las influencias ambientales interactúen para alterar la susceptibilidad genética. La ventilación por presión positiva que induce el estiramiento alveolar y el oxígeno desencadena respuestas inflamatorias locales y sistémicas que pueden ser lesivas para los pulmones del niño pre-término inmaduro inmunológicamente¹⁸. Los animales modificados genéticamente para tener niveles alterados de proteínas surfactantes, una producción excesiva de citosina (p. ej., interleucina 6 o 13) o una deficiencia del receptor tipo Toll 4, que es un receptor clave para la respuesta inflamatoria a los lipopolisacáridos de las bacterias gramnegativas, muestran una susceptibilidad aumentada al daño pulmonar inducido por hiperoxia¹⁹⁻²³. En humanos, los polimorfismos en los genes de la proteína A & B surfactante, TNF- α , enzima convertidora de la angiotensina y glutatión-S-transferasa-P1, con funciones biológicas alteradas conocidas, se han asociado en pequeños estudios con variaciones en el riesgo de BPD o en su gravedad²⁴⁻²⁷, aunque otros no han podido demostrar asociaciones similares en poblaciones independientes^{28,29}.

La persistencia de PDA también fue claramente heredable en nuestro análisis, un hallazgo coherente con la contribución significativa de los antecedentes étnicos individuales en la susceptibilidad³⁰. El cierre del PDA depende principalmente de los niveles circulantes de prostaglandinas endógenas, producidas por la ciclooxigenasa (COX), además del óxido nítrico (NO), que media la relajación ductal en neonatos altamente inmaduros³¹. Hasta ahora, sólo un estudio ha comunicado una asociación entre el polimorfismo A1166C en el gen del receptor tipo 1 de la angiotensina II y la persistencia de PDA, aunque no está claro el mecanismo subyacente en esta asociación³². En humanos, se han descrito numerosas variantes genéticas de COX, que potencialmente podrían explicar las diferencias interindividuales en la respuesta farmacológica a los inhibidores de la COX³³.

Una limitación de todos los análisis retrospectivos de gemelos, incluyendo el nuestro, es la posibilidad de clasificar erróneamente la enfermedad. Esto puede afectar significativamente las estimaciones de la heredabilidad (véase la referencia 13 para una revisión). Esto se ilustra

mejor con nuestros hallazgos de efectos genéticos compartidos potentes pero ausencia de efectos genéticos significativos en RDS, en claro contraste con comunicaciones previas³⁴. La definición de RDS utilizada en nuestra cohorte no incorporó específicamente criterios radiológicos, y la clasificación de la enfermedad podría haber sido sesgada por nuestra práctica de administrar precozmente de forma rutinaria surfactante a los neonatos con un peso inferior a los 1.000 g, lo que podría enmascarar la capacidad de medir los efectos genéticos. A pesar de ello, esta observación subraya el impacto considerable que pueden tener las variaciones institucionales en la práctica clínica, la incidencia de la enfermedad o los errores en la clasificación de enfermedades sobre las estimaciones de la heredabilidad. En relación con la BPD, una enfermedad definida de forma algo arbitraria, creemos que nuestra metodología de verificar rigurosamente la exactitud de la información clínica y utilizar aproximaciones validadas a largo plazo maximiza nuestra capacidad de detectar los efectos genéticos clínicamente más relevantes.

Los avances en el mapeo del genoma humano abren la excitante posibilidad de poder utilizar el conocimiento de variantes genéticas en una terapia dirigida basada en la estratificación del riesgo. Nuestros resultados proporcionan una corroboración independiente esencial de una significativa contribución de la heredabilidad en la etiología y gravedad de la BPD, así como del PDA persistente. Además, detallamos la contribución relativa de los efectos ambientales potencialmente modificables a los cambios en la práctica clínica. El uso de la definición de consenso NICHHD refuerza notablemente la base para identificar marcadores genéticos útiles para estratificar el riesgo y determinar intervenciones para prevenir la BPD y sus consecuencias más indeseables durante toda la vida en niños nacidos prematuramente.

AGRADECIMIENTOS

El Dr. Pascal M. Lavoie está becado por un premio del Programa científico-clínico de salud infantil canadiense del Canadian Institute of Health Research (CIHR). Este estudio fue financiado por el premio Telethon de la BC Children's Hospital Foundation (PML). Queremos expresar también nuestro agradecimiento a nuestros compañeros neonatólogos por la cuidadosa lectura y comentarios del manuscrito.

BIBLIOGRAFÍA

1. Bhandari V, Bizzarro MJ, Shetty A, et al. Familial and genetic susceptibility to major neonatal morbidities in preterm twins. *Pediatrics*. 2006;117(6):1901-6.

2. Greenough A. Bronchopulmonary dysplasia: long term follow up. *Paediatr Respir Rev*. 2006;7(suppl 1):S189-91.
3. Schmidt B, Asztalos EV, Roberts RS, Robertson CM, Sauve RS, Whitfield MF. 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(9):1124-9.
4. Doyle LW, Halliday HL, Ehrenkranz RA, Davis PG, Sinclair JC. Impact of postnatal systemic corticosteroids on mortality and cerebral palsy in preterm infants: effect modification by risk for chronic lung disease. *Pediatrics*. 2005;115(3):655-61.
5. Walsh MC, Szeffler S, Davis J, et al. Summary proceedings from the bronchopulmonary dysplasia group. *Pediatrics*. 2006;117(3):S52-6.
6. Parker RA, Lindstrom DP, Cotton RB. Evidence from twin study implies possible genetic susceptibility to bronchopulmonary dysplasia. *Semin Perinatol*. 1996;20(3):206-9.
7. Ehrenkranz RA, Walsh MC, Vohr BR, et al. Validation of the National Institutes of Health consensus definition of bronchopulmonary dysplasia. *Pediatrics*. 2005;116(6):1353-60.
8. Jobe AH, Bancalari E. Bronchopulmonary dysplasia. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;163(7):1723-9.
9. Souter VL, Kapur RP, Nyholt DR, et al. A report of dizygous monozygotic twins. *N Engl J Med*. 2003;349(2):154-8.
10. Bancalari E, Abdenour GE, Feller R, Gannon J. Bronchopulmonary dysplasia: clinical presentation. *J Pediatr*. 1979;95(5):819-23.
11. 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(4):527-32.
12. 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(6):451-6.
13. Jang KL. The behavioral genetics of psychopathology: A clinical guide. Mahwah, NJ: Lawrence Erlbaum Associates; 2005.
14. Neale MC, Cardon LR. Methodology for genetic studies of twins and families. Dordrecht, Países Bajos: Kluwer Academic Publishers; 1992.
15. Jöreskog KG, Sörbom D. *Preliis 2.3: A preprocessor for LISREL*. 2.ª ed. Chicago, IL: Scientific Software International; 1999.
16. Neale MC, Boker SM, Xie G, Maes HH. *Mx: Statistical modeling*. 6.ª ed. Richmond, VA: Virginia Commonwealth University; 2002.
17. Akaike H. Factor analysis and AIC. *Psychometrika*. 1987;52(3):317-32.
18. Kramer BW, Jobe AH. The clever fetus: responding to inflammation to minimize lung injury. *Biol Neonate*. 2005;88(3):202-7.
19. Bhandari V, Choo-Wing R, Homer RJ, Elias JA. Increased hyperoxia-induced mortality and acute lung injury in IL-13-null mice. *J Immunol*. 2007;178(8):4993-5000.
20. Choo-Wing R, Nedrelow JH, Homer RJ, Elias JA, Bhandari V. Developmental differences in the responses of IL-6 and IL-13 transgenic mice exposed to hyperoxia. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2007;293(1):L142-50.
21. Zhang X, Shan P, Qureshi S, et al. Cutting edge: TLR4 deficiency confers susceptibility to lethal oxidant lung injury. *J Immunol*. 2005;175(8):4834-8.
22. Ikegami M, Whitsett JA, Martis PC, Weaver TE. Reversibility of lung inflammation caused by SP-B deficiency. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2005;289(6):L962-70.
23. Nesselin LL, Melton KR, Ikegami M, et al. Partial SP-B deficiency perturbs lung function and causes air space abnormalities. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2005;288(6):L1154-61.
24. Rova M, Haataja R, Marttila R, Ollikainen V, Tammela O, Hallman M. Data mining and multiparameter analysis of lung surfactant protein genes in bronchopulmonary dysplasia. *Hum Mol Genet*. 2004;13(11):1095-104.
25. Kazzi SN, Kim UO, Quasney MW, Buhimschi I. Polymorphism of tumor necrosis factor- α and risk and severity of bronchopulmonary dysplasia among very low birth weight infants. *Pediatrics*. 2004;114(2):e243-8.
26. Manar MH, Brown MR, Gauthier TW, Brown LA. Association of glutathione-S-transferase-P1 (GST-P1) polymorphisms with bronchopulmonary dysplasia. *J Perinatol*. 2004;24(1):30-5.
27. Kazzi SN, Quasney MW. Deletion allele of angiotensin-converting enzyme is associated with increased risk and severity of bronchopulmonary dysplasia. *J Pediatr*. 2005;147(6):818-22.
28. Lin HC, Tsai CH, Tsai FJ. Association study of gene polymorphism and bronchopulmonary dysplasia. *Pediatrics*. 2005;115(1):198-9.
29. Yanamandra K, Loggins J, Baier RJ. The angiotensin-converting enzyme insertion/deletion polymorphism is not associated with an increased risk of death or bronchopulmonary dysplasia in ventilated very low birth weight infants. *BMC Pediatr*. 2004;4(1):26.
30. Chorne N, Jegatheesan P, Lin E, Shi R, Clyman RI. Risk factors for persistent ductus arteriosus patency during indomethacin treatment. *J Pediatr*. 2007;151(6):629-34.
31. Van Overmeire B, Chemtob S. The pharmacologic closure of the patent ductus arteriosus. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2005;10(2):177-84.
32. Treszl A, Szabo M, Dunai G, et al. Angiotensin II type 1 receptor A1166C polymorphism and prophylactic indomethacin treatment induced ductus arteriosus closure in very low birth weight neonates. *Pediatr Res*. 2003;54(5):753-5.
33. Lee CR, Bottone FG Jr, Krahn JM, et al. Identification and functional characterization of polymorphisms in human cyclooxygenase-1 (PTGS1). *Pharmacogenet Genomics*. 2007;17(2):145-60.
34. Hallman M, Haataja R. Surfactant protein polymorphisms and neonatal lung disease. *Semin Perinatol*. 2006;30(6):350-61.