

TRABAJO DE FIN DE GRADO EN MEDICINA,
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Departamento de Obstetricia y Ginecología, Pediatría, Medicina Preventiva y Salud Pública,
Toxicología, Medicina Legal y Forense y Parasitología, Servicio de Pediatría, Hospital
Universitario de Canarias

Alteraciones del desarrollo
pulmonar en la infancia según
la *Global Lung Initiative*
(GLI). Repetibilidad en el
tiempo y factores de riesgo

Piotr Zenon Szalaty

Alicia M^a Sánchez Quintero

Tutora: M^a del Valle Velasco González

Co-tutores: Enrique F. González Dávila

Ciro Casanova Macario

Colaborador: José Ramón Juliá Herrera

Convocatoria de Junio de 2020



ÍNDICE

RESUMEN	3
ABSTRACT	4
1. INTRODUCCIÓN	5
1.1 FACTORES RELACIONADOS CON ALTERACIÓN DE LA FUNCIÓN PULMONAR EN LA EDAD PEDIÁTRICA	7
1.2 GLOBAL LUNG INITIATIVE (GLI)	9
2. HIPÓTESIS DE TRABAJO Y OBJETIVOS	11
3. MATERIAL Y MÉTODOS	12
4. RESULTADOS	19
4.1 MUESTRA DEFINITIVA	19
4.2 CARACTERÍSTICAS ANTROPOMÉTRICAS	20
4.3 ANTECEDENTES PERSONALES	21
4.3.1 ANTECEDENTES PERINATALES	21
4.3.2 ANTECEDENTES MATERNOS	21
4.3.3 ANTECEDENTES PEDIÁTRICOS	22
4.4 FUNCIÓN PULMONAR	23
5. DISCUSIÓN	30
FORTALEZAS Y LIMITACIONES DEL ESTUDIO	31
6. CONCLUSIONES	32
BIBLIOGRAFÍA	33
ANEXO	36
¿QUÉ HEMOS APRENDIDO DURANTE ESTE TRABAJO DE FIN DE GRADO?	37

RESUMEN

INTRODUCCIÓN: Estudios recientes destacan el importante papel de la alteración del desarrollo pulmonar durante la infancia en la aparición de enfermedades respiratorias en el adulto como la Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC).

OBJETIVOS: Conocer la prevalencia de la alteración de la función pulmonar en los pacientes que asisten a consultas hospitalarias de Neumología pediátrica según las nuevas ecuaciones de referencia de la *Global Lung Initiative (GLI)*, y estudiar sus factores de riesgo.

MATERIAL Y MÉTODOS: Selección de las espirometrías forzadas realizadas por pacientes mayores de 7 años en consultas del Hospital Universitario de Canarias durante los años 2015-2019, que fueron técnicamente adecuadas y superaron los criterios de inclusión y exclusión. Conversión de los resultados espirométricos según la GLI y clasificación en normales vs alterados según el Límite Inferior de la Normalidad (-1,645 desviación estándar). Entrevista familiar y revisión minuciosa del historial médico de los pacientes valorando los posibles factores de riesgo implicados en el desarrollo pulmonar, pre y postnatales.

RESULTADOS: Evaluación de 333 espirometrías realizadas por pacientes con edad media de 11,2 años, (59% varones). El 8% de los pacientes (n: 25) presentó alteración de la función pulmonar según la GLI, (-1,645 DE). El percentil de peso elevado al nacimiento y el índice de masa corporal (IMC) reducido en el momento de la espirometría mostraron una asociación significativa ($p < 0.05$) con el desarrollo pulmonar alterado.

CONCLUSIONES: En nuestro medio, la prevalencia de la alteración de la función pulmonar en pacientes con edad escolar ha sido sólo del 8% y se ha asociado con afectación del estado nutricional.

Palabras clave: desarrollo pulmonar, GLI, EPOC, infancia, espirometría.

ABSTRACT

BACKGROUND: Recent studies highlight the impact that alterations in lung development during childhood may have on the onset of respiratory diseases such as the Chronic Obstructive Pulmonary Disease in adults.

SCOPE: To study the prevalence of pulmonary function alterations in the pediatric population during outpatient consultations according to the Global Lung Initiative (GLI) reference equations. To identify the risk factors that might affect the pulmonary development during childhood.

MATERIALS AND METHODS: Selection of spirometries performed on patients older than 7 years from the Pediatric Pulmonology outpatient department at the Hospital Universitario de Canarias between 2015 and 2019. The procedures were revised, and the selected tests were included in the study subjected to strict criteria of inclusion and exclusion. Conversion of the spirometric parameters according to GLI and classification as normal or impaired based on the Lower Limit of Normality (-1.645 standard deviation). A thorough research was done to identify the possible risk factors involved in the prenatal and postnatal pulmonary development, with medical records and surveys to the patients as the main sources of information.

RESULTS: Evaluation of 333 spirometries with a mean age of 11,2 years (59% males). 8% of the 333 patients (n: 25) presented alterations in the pulmonary function according to the GLI classification (-1.645 SD). Two significant risk factors showed a significant association ($p < 0.05$) with an impaired pulmonary development: a high percentile of weight at birth and a low BMI percentile during the spirometry.

CONCLUSIONS: In our environment, the prevalence of lung function impairment in children has shown to be as low as 8% and has been associated to compromised nutritional status.

Key words: *pulmonary development, GLI, COPD, childhood, spirometry.*

1. INTRODUCCIÓN

El adecuado desarrollo pulmonar del ser humano comienza en la etapa prenatal y tras el nacimiento, continúa durante la infancia, la adolescencia y alcanza su máximo crecimiento, en torno los 20-22 años de edad. Las mujeres alcanzan el máximo desarrollo pulmonar entre los 14-18 años y los hombres lo harán después, entre los 22-25 años. A continuación le sigue la denominada fase de *plateau* o meseta en las primeras décadas de la vida adulta para derivar en un declive progresivo (*figura 1*). La velocidad y las características de este declive, así como la capacidad máxima alcanzada, están claramente influidos por una serie de factores genéticos y ambientales.

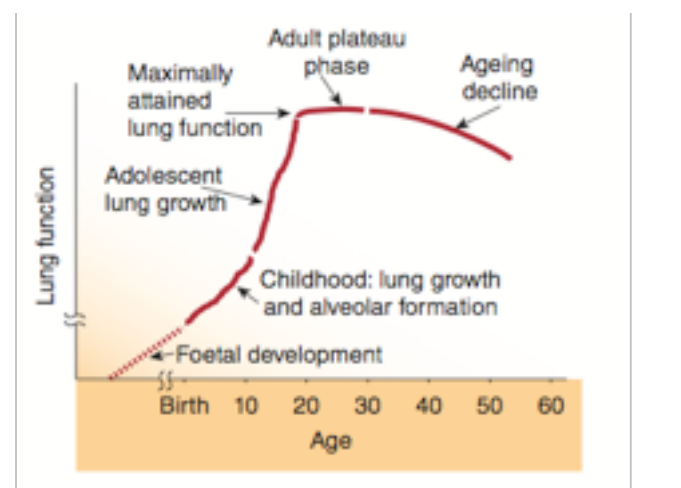


Figura 1. Representación evolutiva de la función pulmonar

Investigaciones recientes han demostrado que esta trayectoria normal del desarrollo pulmonar puede verse alterada por diversos elementos genéticos y/o ambientales y que, de hecho, entre un 4-12% de la población general nunca alcanza un valor pico normal. Estos últimos individuos tienen una prevalencia y una incidencia de enfermedades cardiovasculares y metabólicas (diabetes) más alta y precoz que la población normal y, además, tienen mayor mortalidad en edades tempranas¹.

La Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC) se define por la SEPAR (Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica) como “una enfermedad respiratoria caracterizada por síntomas persistentes y limitación crónica al flujo aéreo, causada principalmente por el tabaco”².

La EPOC es una enfermedad de elevada prevalencia (10% de la población adulta), con gran morbilidad y mortalidad. Representa un grave problema de salud pública, constituyendo la tercera causa de muerte en el mundo desarrollado. Su diagnóstico es por lo general, tardío (5ª-6ª década de la vida), cuando el paciente acude al médico por síntomas crónicos y progresivos como disnea, tos, expectoración y exacerbaciones respiratorias. Para el diagnóstico de la EPOC es imprescindible el uso de la espirometría forzada. El diagnóstico de esta enfermedad se basa en demostrar un patrón obstructivo no reversible en la espirometría y haber descartado otras enfermedades obstructivas crónicas del adulto².

Hasta hace una década, la historia natural de la EPOC se explicaba cómo una pérdida acelerada de la función pulmonar asociada, fundamentalmente, al humo de tabaco (**Figura 2**). Las personas fumadoras poseen un riesgo absoluto de desarrollar EPOC unas 10 veces superior al resto de la población, llegando a desarrollar esta enfermedad en el 50% de los casos, con mayor prevalencia entre las que superan los 30 paquetes al año³. Sin embargo, estudios observacionales recientes sobre grandes cohortes poblacionales, han observado que el declinar de la función pulmonar es heterogéneo, no es universal y en muchos casos coexisten alteraciones del desarrollo de la función pulmonar en los primeros años de la vida. Bush^{3,4}, neumólogo pediátrico del Royal Brompton Hospital de Londres fue el primero en alertar sobre este cambio conceptual y destacar la importancia de la edad pediátrica en el origen de la EPOC del adulto. Propone que algunos factores de riesgo presentes en la edad pediátrica (embrionaria-fetal hasta la adolescencia) pueden producir una alteración del desarrollo pulmonar en el niño, que se perpetúe en el tiempo y predisponga al desarrollo de EPOC en la edad adulta⁴.

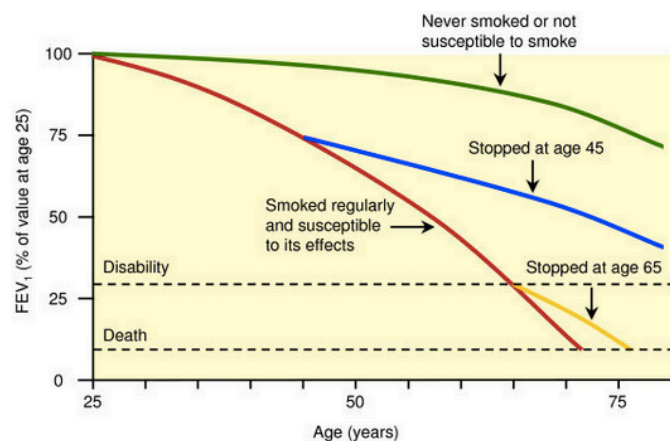


Figura 2. "Curva de Fletcher". Adaptación de Fletcher & Peto (1977): The natural history of chronic airflow obstruction

1.1 FACTORES RELACIONADOS CON ALTERACIÓN DE LA FUNCIÓN PULMONAR EN LA EDAD PEDIÁTRICA

El **tabaquismo pasivo** ha sido validado como factor de riesgo en niños y los avances más recientes se han realizado en el campo del **tabaquismo materno gestacional**. McEvoy et al.⁵ describe que la presencia de nicotina intraútero provoca sobreestimulación de los receptores nicotínicos que conlleva una alteración de la función pulmonar y un envejecimiento pulmonar prematuro. Además, se ha observado una reducción de la respuesta a la hipoxia y se favorecen los trastornos respiratorios relacionados con el sueño, como el Síndrome de Muerte Súbita del Lactante. La nicotina intraútero también se puede relacionar con una peor función pulmonar en la infancia, asma y un declive de la función pulmonar más rápido, que podría favorecer la presencia de una EPOC.

Otros factores perinatales estudiados son el **bajo peso al nacimiento** o la **prematuridad**⁶. Ambos factores se han relacionado con el consumo de tabaco durante el embarazo y con la presencia de limitaciones en la función respiratoria desde el nacimiento que persisten (valores más bajos del FEV₁, Volumen Espiratorio Forzado en el primer segundo de la espirometría) en la edad adulta^{3,6,7}.

También en el periodo perinatal encontramos trabajos respecto al **tipo de parto** llevado a cabo. Las cesáreas están asociadas a un mayor desarrollo de atopias y asma. Se cree que esto puede estar relacionado con la alteración del microbioma fetal³.

En los primeros meses de vida entran también en juego las **infecciones respiratorias**. Martínez⁷, Van Meel et al.⁹ y Grant et al.⁶ coinciden en que estas pueden afectar al desarrollo del sistema respiratorio, en concreto las infecciones de vías respiratorias bajas antes de los 3 años, dando lugar a una función pulmonar disminuida, mayor riesgo de asma en la infancia y un deterioro pulmonar más rápido en la edad adulta.

La **Obesidad**, tanto en la etapa pediátrica como en la vida adulta, está relacionada con múltiples alteraciones respiratorias. En concreto la obesidad infantil ha sido estudiada por Peters et al.¹⁰, y han observado que se asocian a unos mayores valores de FEV₁ pero un índice FEV₁/FVC disminuido (FVC - Capacidad Vital Forzada). Esto puede deberse a cierta incongruencia entre el crecimiento del parénquima pulmonar y el grosor de la vía aérea (situación conocida como “disinapsis”), lo que deriva en la presencia de sintomatología asmática y mayor riesgo de sufrir exacerbaciones. Curiosamente, esta relación entre el

1.2 GLOBAL LUNG INITIATIVE (GLI)

La espirometría forzada es la prueba principal para el estudio de la función pulmonar. Es imprescindible para detectar alteraciones de la función pulmonar, poder clasificarlas y graduar su gravedad. Posibilita cuantificar los cambios del individuo en el tiempo, la respuesta terapéutica a los tratamientos empleados y la comparación entre individuos. Sus resultados proceden de la medición de los flujos inspiratorios y espiratorios realizados durante una maniobra de espiración forzada tras una máxima inspiración y varían con la edad, la talla, el sexo y el origen étnico del sujeto que realiza la prueba. Estos resultados se expresan en valores absolutos (litros) y en porcentajes (%) respecto a la ecuación de predicción seleccionada para tal fin, la cual aporta los valores “normales” – o de “referencia”- para una determinada población sana, no fumadora, con una edad, talla y sexo similar a la del sujeto que realiza la prueba.

En la actualidad existen diferentes ecuaciones de referencia disponibles. En general, todas ellas presentan limitaciones que dificultan la interpretación de los resultados espirométricos. La mayor parte de las ecuaciones de predicción utilizadas en nuestros días se basan en pequeñas muestras de sujetos sanos, procedentes de distintos ámbitos geográficos y han sido realizadas con una metodología diferente a la empleada en la actualidad. Además, suelen considerar tan sólo una determinada etapa de la vida, lo que obliga al uso de diferentes ecuaciones de predicción para un mismo sujeto, a medida que avanza en edad. Todas estas limitaciones han impulsado el desarrollo de ecuaciones de predicción más precisas, con más potencia, de uso universal y útiles para cualquier edad, como las recientemente proporcionadas por la Iniciativa Global de la Función Pulmonar o Global Lung Initiative (GLI).

La Iniciativa Global de Función Pulmonar (*GLI*) fue creada en Berlín en septiembre de 2008, adquiriendo la función de grupo de trabajo (*Task Force*) de la ERS en abril de 2010 con la finalidad de poder solucionar las limitaciones de las “antiguas” ecuaciones de predicción. La GLI tiene el respaldo de las mayores sociedades científicas del mundo y en la actualidad se ha posicionado como la principal ecuación de predicción. Su fortaleza radica en que sus valores se han extraído de un gran número de estudios realizados en personas sanas, no fumadoras y considera todo el rango de edad, desde la infancia hasta la edad avanzada de la vida (3 - 99 años). Además, utiliza una metodología actual y estandarizada (equipos y softwares documentados) y contempla diferentes razas étnicas (caucásica, afro-americana, Norte y Sureste de Asia, entre otras)^{15,16}.

Las ecuaciones de referencia de la GLI proporcionan sus resultados en porcentaje respecto al valor predicho de la ecuación, en Z-score (desviación estándar, DE) y también proporciona el límite inferior de la normalidad y el límite superior de la normalidad (abreviados como LIN y LIS, respectivamente) para el sujeto, en función del sexo, talla, edad y origen étnico. Uno de sus grandes avances es que permiten esclarecer los límites de la normalidad que hasta ahora eran definidos de una forma más arbitraria. Por ejemplo, en nuestros días no existe consenso sobre cuál es el límite de la normalidad para el FVC ó para el FEV₁ ó incluso para el cociente FEV₁/FVC. De esta forma, la Guía Española del Manejo del ASMA (GEMA) define el patrón obstructivo de la espirometría en la edad pediátrica cuando el cociente FEV₁/FVC se encuentre en una cifra inferior al 80-85% del valor predicho, si bien, la *Global Initiative for Asthma (GINA)* lo indica cuando es inferior al 90% del valor predicho.

En resumen, la GLI proporciona unos valores de referencia muy robustos, adaptados a cualquier edad de la vida y comparables de forma universal, además de definir el LIN para cada paciente, facilitando establecer los umbrales de la normalidad. Por todo ello se ha convertido, en nuestros días, en la mejor ecuación de referencia disponible.

2. HIPÓTESIS DE TRABAJO Y OBJETIVOS

- Existen alteraciones del desarrollo pulmonar en la infancia que incrementan la predisposición a desarrollar enfermedades obstructivas de la vía aérea en la edad adulta.
- Disponer de nuevas ecuaciones de referencia como la GLI permite delimitar con precisión los límites para definir la alteración pulmonar en la edad pediátrica.
- Detectar precozmente pacientes pediátricos con alteración de su función pulmonar y sus factores de riesgo, permitirá ofrecer un tratamiento individualizado y precoz que minimice su riesgo potencial para perpetuarse en la edad adulta.

OBJETIVO PRINCIPAL:

- Conocer la prevalencia de la alteración de la función pulmonar en la población pediátrica que es atendida en la consulta externa hospitalaria según la ecuación de referencia GLI.
- Estudiar los factores de riesgo que podrían estar implicados en el desarrollo de la función pulmonar durante la infancia.

OBJETIVO SECUNDARIO:

- Conocer la repetibilidad en el tiempo de los hallazgos de la función pulmonar de los pacientes pediátricos seleccionados.

3. MATERIAL Y MÉTODOS

Diseño del estudio:

Estudio observacional, transversal, con recogida de información retrospectiva, de los pacientes mayores de 6 años atendidos en el Servicio de Pediatría, Neumología Pediátrica, del Hospital Universitario de Canarias durante los años 2018 y 2019.

Este trabajo constituye la continuación de un estudio previo (*PulmonKid16*) que desarrolló un TFG en el curso 2017-2018. Los pacientes reclutados en este estudio serán incorporados a la muestra final de nuestro proyecto y su función respiratoria será revalorada según a la nueva ecuación de predicción GLI.

El estudio dispone de la aceptación del Comité Ético de Investigación en Medicina del Hospital Universitario de Canarias (*COD:2016_14 [PULMONKID16]. Tercera versión, nov. 2019*).

A continuación, se expone el plan realizado para la recopilación de la información necesaria:

1. Obtención de las pruebas de función respiratoria (espirometría forzada) realizadas por los pacientes mayores de 6 años durante los años 2018 y 2019.
2. Selección de la muestra de espirometrías a valorar en nuestro estudio tras considerar la técnica de realización (adecuada/ inadecuada) según los criterios de la Sociedad Española (SEPAR); ATS (*American Thoracic Society*) – ERS (*European Respiratory Society*) y aplicar los criterios de inclusión y exclusión que se describen posteriormente.
3. Solicitud del consentimiento informado para participar en el estudio a los pacientes (y familiares) que habían realizado la espirometría forzada con una técnica adecuada y cumplieran los criterios establecidos.
4. Obtención de las variables conocidas y con potencial participación en el desarrollo pulmonar durante la infancia, mediante:
 - Revisión de la Historia Clínica del paciente digitalizada en el programa SAP y de la Historia neonatal (Programa *Neosoft*).
 - Documentación en papel (Historia Clínica del paciente).

- Página web de Endocrinología Pediátrica, Sección de antropometría¹⁷, para realizar el cálculo antropométrico del paciente al nacimiento y durante la realización de la prueba de función pulmonar.
 - Contacto telefónico con los familiares de los niños seleccionados en los que fue imposible completar las variables del estudio por los medios técnicos descritos previamente (historia clínica electrónica [SAP-NEOSOFT]; historia clínica en papel)
5. Cálculo digital (mediante el uso de la calculadora online) del % predicho, Z-score y límite inferior de la normalidad (LIN) de los valores espirométricos obtenidos por los pacientes según la ecuación de predicción de la GLI, considerando el LIN como aquel inferior al percentil 5 ó inferior a -1,64 DE.

Este apartado no se encontraba realizado en el estudio previo (*Pulmonkid16*) y ha sido calculado para este proyecto.

Criterios de inclusión:

- Autorización del paciente y del familiar o tutor legal (consentimiento informado) para participar en el estudio.
- Pacientes ≥ 7 años colaboradores con, al menos, una espirometría realizada por técnico D.U.E en Neumología Pediátrica, con o sin una prueba broncodilatadora asociada.
- Pacientes con estabilidad clínica respiratoria durante las cuatro semanas previas a la realización de la espirometría.

Criterios de exclusión:

- Pacientes menores de 7 años al realizar la espirometría.
- Pacientes con enfermedades pulmonares o extrapulmonares con potencial afectación del desarrollo y de la función pulmonar como: fibrosis quística, inmunodeficiencias, discinesia ciliar primaria, enfermedad por reflujo gastro-esofágico y/o trastorno de deglución, enfermedades neuro-musculares, enfermedades que afectan al desarrollo de la caja torácica, malformaciones pulmonares o cardíacas que repercutan en el desarrollo pulmonar.
- Pacientes que no colaboran y/o no cumplen las normas de la ATS (*American Thoracic Society*) / ERS (*European Respiratory Society*) sobre la correcta ejecución de la espirometría forzada.^{18, 19, 20, 21, 22}

Los principales criterios para considerar una maniobra espirométrica válida según la *European Respiratory Society (ERS)* y la *American Thoracic Society (ATS)* se exponen a continuación: (**Figura 4**).

- Se deben realizar varios registros espirométricos (mínimo tres, máximo ocho) con inhalación completa y espiración forzada, libre de artefactos, y una variabilidad inferior al 5% para el FEV₁ y el FVC.
- La espiración forzada es de inicio brusco y rápido, continuando hasta alcanzar el flujo 0.
- Se debe escoger la curva libre de artefactos donde la suma de la FVC y del FEV₁ proporcione el mayor resultado.

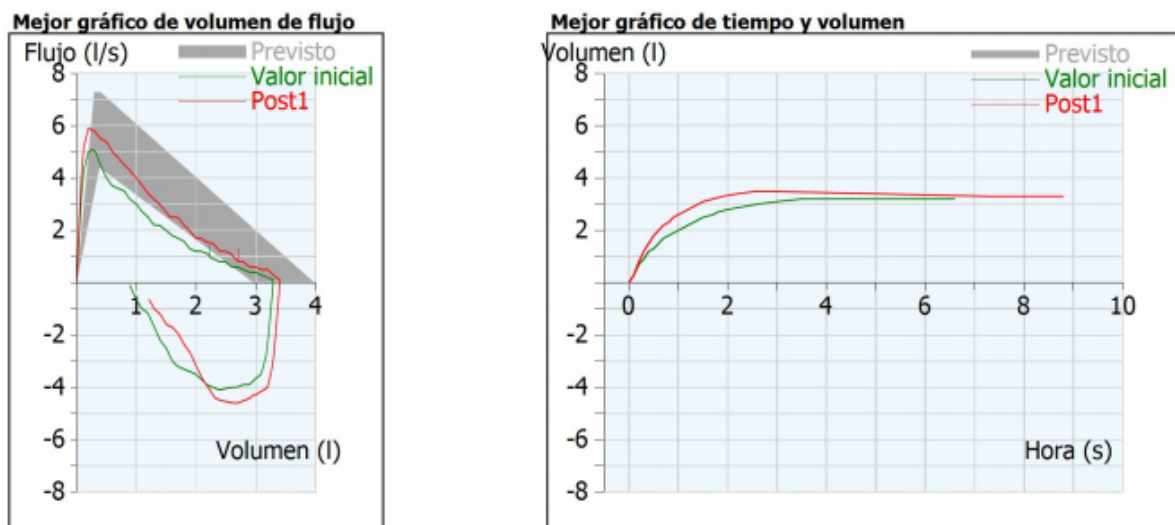


Figura 4. Ejemplos de gráficos espirométricos con el volumen de flujo (izquierda) y el tiempo y volumen (derecha) utilizados en el estudio. En verde, la curva basal del paciente y en rojo después de la broncodilatación.

Clasificación de los estudios espirométricos:

Los **estudios espirométricos** serán **clasificados como se expone a continuación**:

Clasificación de los estudios espirométricos según el límite inferior de la normalidad (LIN) proporcionado por la ecuación de referencia GLI, definiendo el nivel anormal (**Figura 5**) cuando la función pulmonar fuera \leq al LIN (\leq al percentil 5 ó \leq a $-1,645$ DE).

Clasificación de los **estudios alterados** según su patrón en:

1. **Patrón obstructivo**: cuando FEV_1/FVC inferior al LIN definido.
2. **Patrón no obstructivo**: cuando $FVC < LIN$ y $FEV_1/FVC > LIN$ definido.

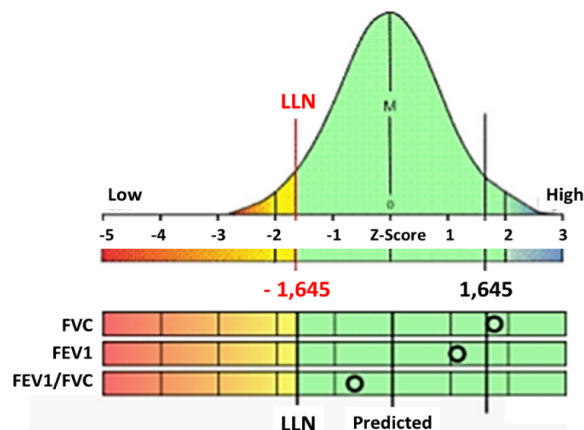


Figura 5. Representación gráfica del LIN (LLN o Lower Limit of Normality en inglés).

Variables:

Variables espirométricas: resultado más elevado de la Capacidad Vital Forzada (FVC) y del Volumen Espiratorio Forzado en el primer segundo (FEV1) obtenidos por el paciente, (aunque no pertenezcan a la misma curva espirométrica) previa o posterior al test de broncodilatación, y el cociente FEV1/FVC. Para aquellos pacientes que disponen de varios estudios espirométricos adecuados, realizados en diferentes fechas, se seleccionará aquella espirometría que presente los valores de FEV1 y FVC más elevados.

Sus valores serán recogidos en litros y en %, respecto a la ecuación de referencia utilizada de forma habitual (*Zona mediterránea – Barcelona 6-20 años, J Roca et al. 1986*).

Variables espirométricas obtenidas respecto a la ecuación de referencia GLI 2012 tras su cálculo digital: FVC %, z score y LIN, FEV1 %, z score y LIN y FEV1/FVC z score y LIN.

A continuación, las variables asociadas al desarrollo pulmonar adecuado en la edad pediátrica, recogidas tras consultar/contactar con las fuentes de información disponibles para cada niño:

Antropométricas al realizar la espirometría forzada: sexo, edad, peso (kg), talla (cm), índice de masa corporal (IMC) (Kg/m^2), percentiles y desviación estandar (DE) para el IMC. Todos los valores de los percentiles y DE de los datos recogidos en nuestro estudio se obtuvieron a partir de la base de datos del sitio web *EndocrinoPED*¹⁷.

Perinatales: edad gestacional al nacimiento (semanas), peso y talla al nacer (g, cm) con sus percentiles y DE para peso neonatal, tipo de parto (único o múltiple, vaginal o cesárea), estación del año al nacer y necesidad de ingreso neonatal por causa respiratoria.

Antecedentes maternos durante la gestación: edad materna al nacimiento del paciente, hábito tóxico durante embarazo (tabaco), enfermedad durante el embarazo (hipertensión arterial, diabetes, asma e infección del tracto urinario) y uso de antibióticos.

Factores sociales postnatales con repercusión potencial en el desarrollo pulmonar: lactancia materna (duración), asistencia a guardería (edad de inicio), convivientes (número), hábito tabáquico de convivientes, presencia de mascotas de pelo (perro y gato) en domicilio.

Antecedentes familiares: diagnóstico médico de asma en madre.

Antecedentes respiratorios del paciente: diagnóstico médico de asma e ingresos hospitalarios por causa respiratoria (fecha y diagnóstico).

Métodos Estadísticos:

Las variables con distribución continua son presentadas mostrando su media y desviación típica cuando tiene una distribución normal (test de Kolmogorov-Smirnov) y en caso contrario, como ocurre con la edad del primer episodio respiratorio, con mediana e intervalo intercuartílico. Para las variables categóricas se utilizó frecuencias absolutas y porcentaje.

Los resultados de las diferentes variables recogidas cuando se compararon entre sexos o en los grupos definidos de la función pulmonar, alterada o normal, se llevaron a cabo usando:

- La t-student de grupos independientes y la U-Mann Whitney en el caso de las variables continuas paramétricas y no paramétrica, respectivamente, y

- el test de la Chi-cuadrado o test exacto de Fisher para las variables categóricas.

El estudio de los posibles factores de riesgo que podrían estar afectando a la clasificación de la función pulmonar fue realizado usando regresión logística, mostrando tanto el predictor lineal ($\eta(x) = a + b * x$ con a y b constantes y x valor de la variable correspondiente y con ello $\hat{p} = 1/(1 + \exp(-\eta(x)))$ la probabilidad de tener la función pulmonar alterada), los odds ratio y sus intervalos de confianza como el área bajo la curva ROC (AUROC). Para el estudio multivariante del desarrollo de función pulmonar alterada se aplicó regresión logística usando el método de Wald hacia atrás para seleccionar las variables. Para el modelo resultante se calculó la curva ROC así como su AUROC, mostrando además su predictor lineal, el cual permite hacer predicciones sobre el comportamiento de la probabilidad de presentar función pulmonar alterada conocidas las variables introducidas en el modelo.

Todos los análisis fueron llevados a cabo con el *SPSS v.25 (IBM SPSS Statistics)* y *Microsoft Excel 2016*, considerando que los resultados son significativos cuando p-valor es menor a 0,05. Para la obtención de los datos de función pulmonar GLI fue aplicado la sintaxis *SPSS* proporcionada en la página web de la sociedad que lo promueve. Adicionalmente, para la comparación de las curvas ROC y detección del mejor punto de corte, se utilizó el software especializado *MedCalc*.

Calculadora GLI:

Los resultados espirométricos seleccionados serán “referidos” a la ecuación de referencia de la *Global Lung Initiative (GLI) 2012*¹⁵ mediante el uso de la [calculadora online](#) que la página web de la GLI pone a disposición²³.

El proceso de dicho cálculo se expone a continuación (**Figura 6**):

1. Introducir los datos del paciente: edad (años), talla (cm), sexo y grupo étnico al que pertenece.
2. Introducir los datos espirométricos realizados por el paciente en Litros: FVC y FEV₁.
3. La calculadora proporciona inmediatamente los resultados para FVC, FEV₁ y FEV₁/FVC en %, en Z-score e indica los límites superior e inferior de normalidad para cada valor (**Figura 7**).

AGLI Global Lung Function Initiative

Home **Calculator** Help

Age
Please enter to 1 decimal place if available

Height
Please enter to 1 decimal place if available

Sex Male Female

Ethnicity

Caucasian North East Asian
 African American South East Asian
 other/mixed

PRE Bronchodilator **POST Bronchodilator**

FEV1 FEV1
FEV0.75 FEV0.75
FVC FVC

Figura 6. Calculadora GLI.

	FEV1	FVC	FEV1/FVC
Pre-BD	3.60	4.66	0.77
Post-BD	0.00	0.00	0.00
Predicted	3.61	4.19	0.87
LLN	2.89	3.40	0.75
ULN	4.32	4.98	0.96
Z-Score Pre	-0.03	0.98	-1.39
Z-Score Post	0.00	0.00	0.00
%pred. Pre	99.61	111.33	89.13
%pred. Post	0.00	0.00	0.00
BDR % Change	-100.00	-100.00	-100.00

Figura 7. Ejemplo de los datos proporcionados por la calculadora GLI después de haber introducido los datos de una de las espirometrías incluidas en el estudio.

Para agilizar la obtención de los resultados según la referencia GLI, descargamos el software²⁴ proporcionado.

4. RESULTADOS

4.1 MUESTRA DEFINITIVA

Un total de 650 espirometrías forzadas realizadas durante los años 2018 y 2019 fueron revisadas. Tras aplicar los criterios de exclusión previamente indicados, se consideraron adecuadas para continuar el análisis estadístico 171 espirometrías (26,30% del total de la muestra inicial). El 73,98 % (489) de las espirometrías iniciales revisadas fueron rechazadas. Ver *diagrama de flujo (1)*.

Para obtener mayor potencia estadística, las 171 espirometrías finales a considerar en nuestro estudio fueron adicionadas a las 162 espirometrías obtenidas en el estudio previo *PulmonKid16* realizado durante los años 2017 y 2018.

Los resultados de este estudio, por lo tanto, se basan en el análisis estadístico de 333 espirometrías forzadas. Ver *diagrama de flujo (2)*.

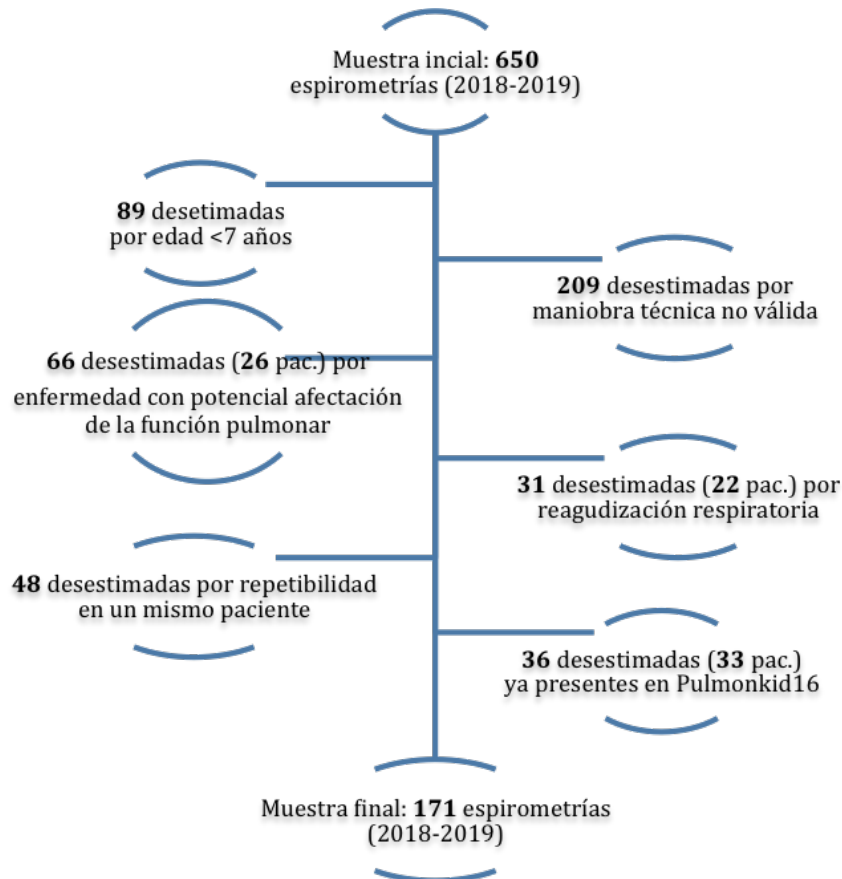


Diagrama de flujo 1



Diagrama de flujo 2

4.2 CARACTERÍSTICAS ANTROPOMÉTRICAS

Nuestra muestra de 333 pacientes está constituida por un 41% de mujeres y un 59% de varones, con una edad media de 11,2 años. Los percentiles medios de los pacientes para peso y talla son p53,1 y p50,3, respectivamente y el percentil medio para el Índice de Masa Corporal (IMC) es p53,7. La media de la Desviación Estándar (DE) del IMC es de 0,26, situándose el 14% de la muestra por encima de 1,5 DE (ver *Tabla 1*).

Características	Sexo		p-valor	Total de pacientes (n = 333)
	Varón (n = 195; 59%)	Mujer (n = 138; 41%)		
Edad	11,3 ± 2,45	11,1 ± 2,53	0,637	11,2 ± 2,48
Percentil de				
Peso	49,9 ± 28,0	57,6 ± 30,9	0,020	53,1 ± 29,4
Talla	50,0 ± 28,6	50,8 ± 29,2	0,782	50,3 ± 28,8
IMC	49,5 ± 28,9	59,6 ± 28,9	0,002	53,7 ± 29,3
DE de IMC	0,10 ± 1,10	0,48 ± 1,28	0,004	0,26 ± 1,19
DE de IMC: n (%)			0,132	
≤ 1,5	174 (89)	113 (82)		287 (86)
(1,5; 2]	12 (6)	12 (9)		24 (7)
> 2	9 (5)	13 (9)		22 (7)

Los datos muestran media ± desviación estándar.

Tabla 1. Características antropométricas de los pacientes.

4.3 ANTECEDENTES PERSONALES

4.3.1 ANTECEDENTES PERINATALES

La edad gestacional media de la muestra es de 38,6 semanas, pudiendo considerar como prematuros (<37 semanas) al 14,6 % de la población estudiada. El percentil medio del peso al nacer se ubica en el p49, mientras que el percentil de talla lo hace en un p53,9 para los varones y en un p47 para las mujeres. Un 20,8% de los pacientes estudiados nació por cesárea, el 12,7% precisó ingreso hospitalario neonatal por problemas respiratorios y un 0,9% presentó Retraso de Crecimiento Intrauterino (CIR) (*Tabla 2*).

Características	Sexo		p-valor	Total de pacientes (n = 333)
	Varón (n = 195; 59%)	Mujer (n = 138; 41%)		
Edad gestacional*, sem	38,7 ± 2,3	38,5 ± 2,6	0,523	38,6 ± 2,4
Prematuros (< 37 sem), n (%)	25 (14,4)	18 (14,9)	0,903	43 (14,6)
Percentil de peso, %	48,5 ± 29,6	49,7 ± 29,4	0,738	49,0 ± 29,5
z-score peso	-0,02 ± 1,18	-0,005 ± 1,08	0,932	-0,01 ± 1,14
Percentil de talla, %	53,9 ± 30,2	47,0 ± 30,7	0,100	51,1 ± 30,5
CIR*, n (%)	3 (4,2)	1 (2,6)	0,673	4 (3,7)
Cesárea*, n (%)	32 (17,8)	32 (25,2)	0,119	64 (20,8)
Ingreso hospitalario por problemas respiratorios* n (%)	21 (11,7)	18 (14,2)	0,602	39 (12,7)

Los datos muestran media ± desviación estándar. Nota: no fue posible obtener los datos de estas variables para todos los sujetos de la muestra. Por esta razón, los datos de la EG fueron calculados sobre los 295 pacientes con información disponible, los de CIR sobre 109 y el tipo de parto y los ingresos hospitalarios sobre 307 pacientes ambos.

Tabla 2. Antecedentes perinatales de los pacientes.

4.3.2 ANTECEDENTES MATERNOS

La edad materna varía entre 16 y 51 años. El 16% de las madres estuvo expuesto al tabaco de forma activa, y el 10% lo estuvo de forma pasiva (ver *Tabla 3*).

Características	Total de pacientes (n = 333)
Edad materna, años	30,6 ± 5,6
Durante el embarazo, n (%)	
Tabaco*	
Activa	39 (16)
Pasiva	26 (10)
HTA	11 (5)
Diabetes	28 (12)
Infección urinaria	26 (11)

Los datos muestran media \pm desviación estándar. * Datos calculados sobre las 235 pacientes con información disponible.

Tabla 3. *Antecedentes perinatales maternos.*

4.3.3 ANTECEDENTES PEDIÁTRICOS

En cuanto a los antecedentes pediátricos asociados con posible alteración del desarrollo pulmonar, no se encontraron diferencias significativas con respecto a la distribución por sexos.

El 83% de los pacientes habían recibido lactancia materna y el 75% de los mismos presentó el primer episodio respiratorio en su vida, en los primeros 2 años. Un 50% de los pacientes manifestó su primer episodio respiratorio en los primeros siete meses y medio de vida y un 25%, antes de los 3 meses de edad. Un 38% de la muestra se encuentra expuesta a tabaco y un 41% de la misma, convive con mascotas (perro/s y/o gato/s). (**Tabla 4**).

Características	Total de pacientes (n = 333)
Lactancia materna*, n (%)	
No	39 (17)
≤ 2 meses	48 (21)
(2, 4]	56 (25)
> 4	85 (37)
Exposición al tabaco, n (%)	105 (38)
Mascotas, n (%)	94 (41)
Primer episodio respiratorio	
< 2 años	225 (75)
≥ 2 años	75 (25)
Edad primer episodio, meses	7,5 (3; 23)

Los datos muestran mediana (P₂₅; P₇₅). *Nota: la lactancia materna fue definida para 228 pacientes en total.

Tabla 4. *Factores que afectan al desarrollo pulmonar en infancia.*

4.4 FUNCIÓN PULMONAR

Las características de la función pulmonar de los pacientes del estudio se muestran en la *Tabla 5*.

Características	Sexo		p-valor	Total de pacientes (n = 333)
	Varón (n = 195; 59%)	Mujer (n = 138; 41%)		
FEV ₁ , L	2,48 ± 0,80	2,29 ± 0,73	0,017	2,40 ± 0,73
FEV ₁ , %	100,8 ± 18,26	98,3 ± 16,79	0,183	99,8 ± 16,79
FEV ₁ , L (GLI)	2,48 ± 0,77	2,28 ± 0,72	0,007	2,40 ± 0,72
FEV ₁ z-score (GLI)	0,04 ± 0,99	0,14 ± 1,02	0,352	0,08 ± 1,02
FVC, L	2,86 ± 0,91	2,57 ± 0,84	0,001	2,74 ± 0,84
FVC, %	95,2 ± 14,4	94,4 ± 14,0	0,588	94,9 ± 14,0
FVC, L (GLI)	2,89 ± 0,92	2,57 ± 0,85	<0,001	2,76 ± 0,85
FVC z-score (GLI)	-0,052 ± 0,96	0,069 ± 0,97	0,261	-0,002 ± 0,97
FEV ₁ /FVC	87,0 ± 5,30	89,4 ± 4,87	<0,001	88,0 ± 5,25
FEV ₁ /FVC, n (%)				
< 90	126 (65)	67 (49)	0,005	193 (58)
< 85	57 (29)	21 (15)	0,004	78 (23)
< 80	19 (10)	5 (4)	0,051	24 (7)
< 75	4 (2)	-	0,145	4 (1)
FEV ₁ /FVC z-score (GLI)	0,08 ± 0,94	0,08 ± 0,87	0,976	0,08 ± 0,91
FEV ₁ ≤ FEV ₁ LIN, n (%)	7 (3,6)	5 (3,6)	0,987	12 (3,6)
FVC ≤ FVC LIN, n (%)	12 (6,2)	3 (2,2)	0,109	15 (4,5)
FEV ₁ /FVC ≤ FEV ₁ /FVC LIN, n (%)	6 (3,1)	4 (2,9)	0,925	10 (3,0)

Los datos muestran media ± desviación estándar.

Tabla 5. Características de la función pulmonar.

En el 8% de la muestra de pacientes estudiada (n= 25) se observó alteración de la función pulmonar según la clasificación GLI (LIN -1,645 DE). Quince pacientes mostraron alteración de la función con patrón no obstructivo y 10 pacientes lo hicieron con patrón obstructivo (*Figura 8*).

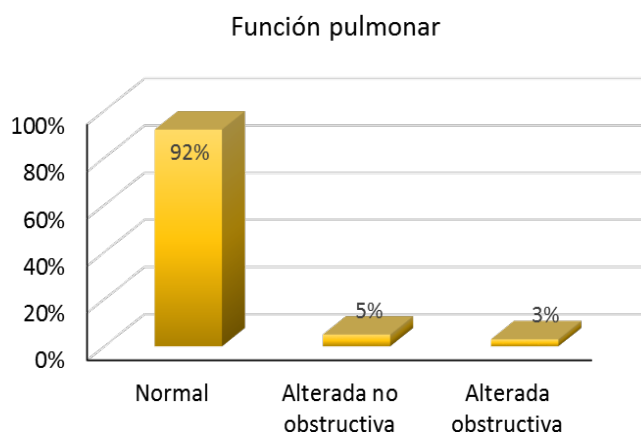


Figura 8. Representación gráfica de la función pulmonar según la GLI.

A continuación, aplicando la clasificación de la GLI para comparar los pacientes con función pulmonar alterada vs los no alterados, obtuvimos los resultados recogidos en las **Tablas 6, 7 y 8**.

En primer lugar, entre todos los datos antropométricos recogidos en el momento de la realización de la espirometría, se han encontrado dos variables con significación estadística, indicando que el grupo de pacientes con función pulmonar alterada presentan un percentil de peso ($p < 0,006$) y un percentil de IMC ($p < 0,005$) inferiores a aquellos con una función pulmonar normal. (**Tabla 6**).

Características	Función pulmonar		p-valor	Odds ratio IC _{95%}
	Normal (n = 308; 92%)	Alterada (n = 25; 8%)		
Sexo varón, n (%)	177 (57)	18 (72)	0,162	1,90 (0,77; 4,69)
Edad	11,1 ± 2,5	12,1 ± 2,4	0,061	1,17 (0,99; 1,39)
Percentil de				
Peso	54,3 ± 29,0	37,6 ± 30,7	0,006	0,98 (0,96; 0,99)
Talla	50,9 ± 28,9	43,6 ± 26,3	0,228	0,99 (0,98; 1,01)
IMC	54,9 ± 28,6	37,9 ± 33,2	0,005	0,98 (0,96; 0,99)
DE de IMC (z-score)	0,30 ± 1,17	-0,29 ± 1,34	0,018	0,57 (0,36; 0,90)
DE de IMC: n (%)			0,788	
≤ 1,5	265 (86)	22 (88)		
(1,5; 2]	23 (8)	1 (4)		0,52 (0,07; 4,06)
> 2	20 (6)	2 (8)		1,20 (0,26; 5,49)

Los datos muestran media ± desviación estándar.

Tabla 6. Factores de riesgo antropométricos (en el momento de realización de la espirometría) asociados a la clasificación de función pulmonar GLI (-1,645*DE).

En cuanto a los factores de riesgo perinatales, la diferencia entre los percentiles del peso al nacer fue significativa ($p < 0,018$) siendo este más alto en los pacientes con la función pulmonar alterada ($62,2 \pm 32,0$ vs $47,7 \pm 29,0$). Para los percentiles de talla al nacer se observó una tendencia estadística ($p < 0,097$) con mayor percentil de talla en los pacientes con alteración de la función pulmonar ($62,1 \pm 31,3$ vs $49,9 \pm 30,3$). Además, se pudo observar una tendencia estadística ($p < 0,096$) hacia una menor edad gestacional en el grupo con la función pulmonar alterada ($37,8 \pm 3,1$ vs $38,7 \pm 2,4$) (*Tabla 7*).

Características	Función pulmonar		p-valor	Odds ratio IC _{95%}
	Normal (n = 308; 92%)	Alterada (n = 25; 8%)		
Sexo varón, n (%)	177 (57)	18 (72)	0,162	1,90 (0,77; 4,69)
Edad gestacional, sem	38,7 ± 2,4	37,8 ± 3,1	0,096	0,89 (0,77; 1,02)
Prematuros (< 37 sem), n (%)	38 (14)	5 (20)	0,385	1,52 (0,54; 4,29)
Percentil de peso, %	47,7 ± 29,0	62,2 ± 32,0	0,018	1,02 (1,003; 1,03)
z-score peso	-0,06 ± 1,13	0,44 ± 1,26	0,040	1,43 (1,01; 2,01)
Percentil de talla, %	49,9 ± 30,3	62,1 ± 31,3	0,097	1,01 (0,997; 1,03)
CIR, n (%)	4 (4)	-	0,762	-
Cesárea, n (%)	59 (21)	5 (20)	0,907	0,94 (0,34; 2,61)
Ingreso hospitalario por problemas respiratorios, n (%)	35 (12)	4 (17)	0,525	1,41 (0,46; 4,37)
Edad materna, años	30,6 ± 5,7	31,0 ± 4,4	0,725	1,01 (0,94; 1,09)
Durante el embarazo, n (%)				
Tabaco			0,593	
Activa	36 (16)	2 (10)		0,52 (0,12; 2,36)
Pasiva	25 (11)	1 (5)		0,38 (0,05; 2,95)
HTA	10 (5)	1 (5)	0,993	1,01 (0,12; 8,30)
Diabetes	26 (12)	2 (10)	0,723	0,76 (0,17; 3,46)
Infección urinaria	25 (12)	1 (5)	0,483	0,38 (0,05; 2,92)

Los datos muestran media ± desviación estándar.

Tabla 7. Factores de riesgo perinatales asociados a la clasificación de función pulmonar GLI (-1,645*DE).

Por último, con respecto a los posibles factores de riesgo pediátricos, no se obtuvo ningún dato significativo desde el punto de vista estadístico (ver **Tabla 8**).

Características	Función pulmonar		p-valor	Odds ratio IC _{95%}
	Normal (n = 308; 92%)	Alterada (n = 25; 8%)		
Sexo varón, n (%)	177 (57)	18 (72)	0,162	1,90 (0,77; 4,69)
Lactancia materna, n (%)			0,490	
No	35 (17)	4 (21)		
≤ 2 meses	44 (21)	4 (21)		0,79 (0,19; 3,41)
(2, 4]	54 (26)	2 (11)		0,32 (0,06; 1,86)
> 4	76 (36)	9 (47)		1,04 (0,30; 3,59)
Exposición al tabaco, n (%)	96 (38)	8 (42)	0,808	1,19 (0,46; 3,06)
Mascotas, n (%)	89 (41)	5 (33)	0,600	0,71 (0,24; 2,16)
Primer episodio respiratorio			0,904	
< 2 años	206 (75)	19 (76)		1,06 (0,41; 2,76)
≥ 2 años	69 (25)	6 (24)		
Edad primer episodio, meses*	7 (3; 23)	10,5 (3; 31,5)	0,470	1,00 (0,99; 1,01)

Los datos muestran media ± desviación estándar, excepto * Me (P₂₅; P₇₅).

Tabla 8. Factores de riesgo pediátricos asociados a la clasificación de función pulmonar GLI (-1,645*DE).

Para el estudio multivariado, se han utilizado las variables que están en la **Tabla A1** del anexo - Análisis univariado de factores de riesgo asociados al desarrollo pulmonar anormal, obteniendo que las únicas variables que quedarían en el modelo serían el percentil de IMC en el momento de realizar la espirometría (percentil de IMC actual) y el percentil de peso al nacer. Nótese que lo que indica es que existe más probabilidad de tener la función pulmonar alterada (p) cuando aumenta el percentil de peso al nacer y disminuye el percentil del IMC actual (al realizar la espirometría). Según la **Tabla 10** el predictor lineal quedaría definido de la siguiente manera:

$$\eta(x) = -2,588 - 0,025 * \text{percentil actual de IMC} + 0,026 * \text{Percentil de peso al nacer}$$

El modelo de regresión binomial permite calcular la probabilidad de que una persona dada vaya a tener la función pulmonar alterada, así se tendría:

$$\hat{p} = \frac{1}{1 + \exp - \eta x}$$

Así, por ejemplo, una persona que al nacer estaba en el percentil 94 y actualmente se encuentra en un percentil de IMC de 10 tendría un 46% de probabilidad de tener la función pulmonar alterada. Si el percentil de IMC actual es de 50 y el percentil de peso al nacer es de 50, entonces esta probabilidad se reduce hasta el 7%.

En la **Tabla 9** se muestra la probabilidad para tener una función pulmonar alterada a la edad de 11 años según las diferentes combinaciones de peso al nacer y el IMC actual. En la **Figura 9** queda reflejado de forma gráfica.

		Percentil IMC Actual (11 años)				
		5%	10%	50%	90%	95%
Percentil Peso Nacimiento	5%	7%	6%	2%	1%	1%
	10%	8%	7%	3%	1%	1%
	50%	20%	18%	7%	3%	2%
	90%	45%	42%	22%	10%	9%
	95%	48%	46%	25%	12%	10%

Tabla 9. Probabilidad de Función Pulmonar Alterada en relación con el percentil de peso al nacimiento y a los 11 años (edad escolar-adolescencia).

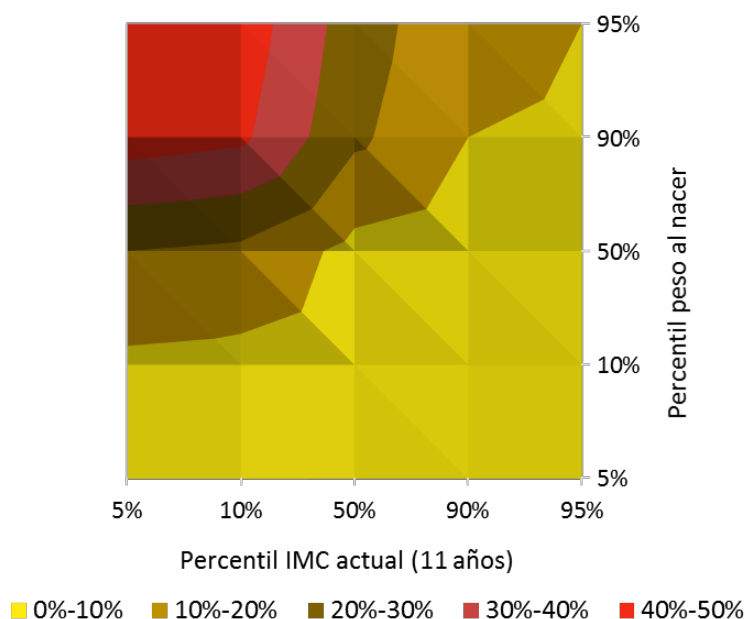


Figura 9. Representación gráfica de la probabilidad estimada de función pulmonar alterada.

En definitiva, como se puede observar en la **Tabla 10**, existen dos variables significativas que tienen capacidad independiente entre sí de predecir la alteración de la función pulmonar: el percentil de peso al nacer y el percentil de IMC actual (**Figura 10**). La curva ROC obtenida se representa en la **Figura 11**.

	Coefficientes	Error estándar	Wald	p-valor	OR (IC _{95%})
Percentil actual de IMC	-,025	,009	7,261	,007	,975 (0,957; 0,993)
Percentil de peso al nacer	,026	,010	7,306	,007	1,026 (1,007; 1,046)
Constante	-2,588	,726	12,706	,000	,075

OR: odds ratio

Tabla 10. Análisis multivariado de factores de riesgo asociados al desarrollo pulmonar anormal.

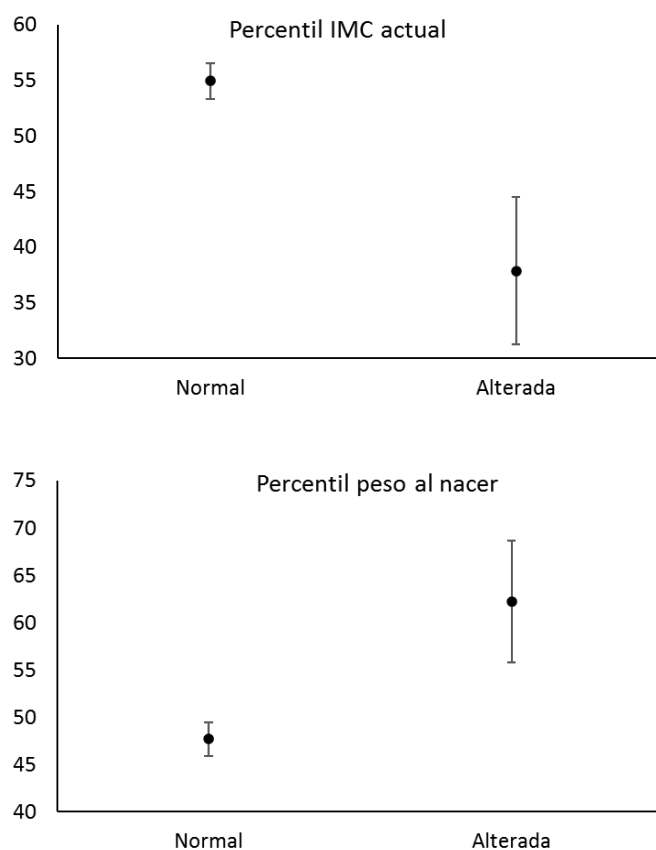


Figura 10. Representación de las dos variables significativas estadísticamente. Se muestra la media con las barras representando un error estándar.

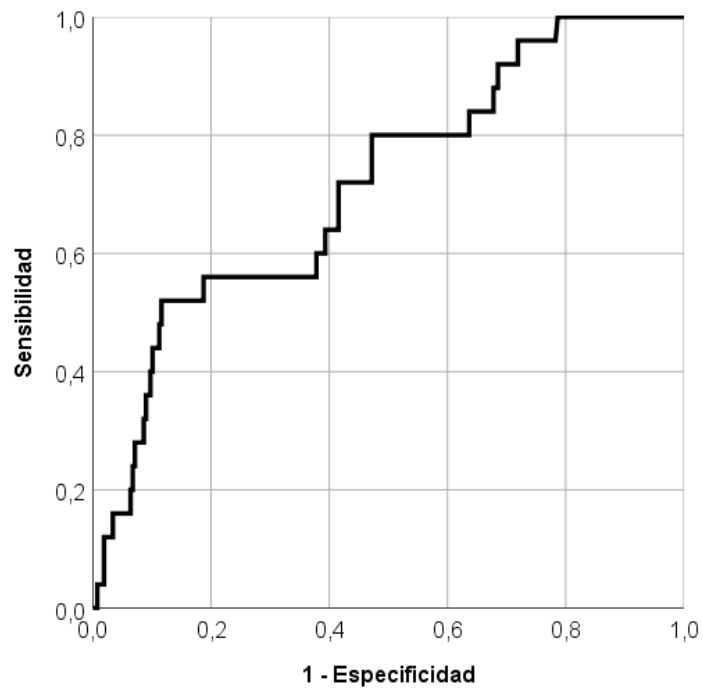


Figura 11. Curvas ROC para el modelo multivariante de la tabla 10 para el desarrollo pulmonar anormal. Este modelo tiene un AUROC de 0,715 (IC_{95%} 0,610; 0,820 con p-valor < 0,001).

5. DISCUSIÓN

Los resultados de nuestro estudio apuntan a dos factores asociados significativamente a la alteración de la función pulmonar de niños y niñas en la edad escolar: un elevado percentil de peso y un IMC disminuido en el momento de realizar la espirometría. Ambos demostraron su fortaleza como variables independientes en el estudio multivariado. Además, una menor edad gestacional del niño al nacimiento mostró una tendencia a asociarse con la alteración de la función pulmonar.

Al utilizar las ecuaciones de referencia de la *Global Lung Initiative* y situar el Límite Inferior de la Normalidad en el percentil 5 ($<1,64$ DE) para los distintos valores espirométricos, obtuvimos que tan sólo un 8% de nuestra muestra presentaba alteración significativa de la función pulmonar. Estas cifras son inferiores a las observadas en nuestra experiencia previa, donde el 29% de nuestros pacientes mostraban alteración de la función pulmonar. Esta diferencia se puede explicar, en gran parte, por los cambios en las ecuaciones de referencia empleadas ya que el porcentaje de pacientes con asma ha sido similar (79% vs 83% en la cohorte actual).

En nuestro conocimiento no existen estudios con cohortes de similar diseño que nos permitan comparar, de forma exhaustiva, los datos de prevalencia de la alteración de la función pulmonar. En el estudio CAMP²⁵, un ensayo farmacológico de terapia respiratoria inhalada, realizado sobre 1.041 niños con asma leve-moderado en niños entre 4 y 8 años se observó que el 31% de los participantes presentaban un FEV₁/FVC por debajo del límite inferior de la normalidad. Otros estudios de cohortes poblacionales, que engloban también un porcentaje elevado de niños con asma, han descrito cifras en un rango entre el 4 y 12%¹. Algunas diferencias podrían estar en relación con los rangos de normalidad, en las ecuaciones de predicción empleadas y en los criterios de selección. En nuestro estudio, fuimos muy estrictos en la selección de la cohorte excluyendo enfermedades pulmonares que en teoría podrían alterar la función pulmonar y en la calidad de los estudios espirométricos. La exclusión por ambas causas abarcó el 42% de la muestra espirométrica analizada.

Aunque clásicamente se ha asociado el bajo peso al nacer con alteración de la función pulmonar en la edad adulta, esto no fue observado en nuestra cohorte. La mayor parte de los estudios previos son muy antiguos y existen discrepancias de resultados.

Pinto et al.²⁶ realizó en 2017 un estudio en el que pretendía relacionar un elevado percentil de peso y talla en el nacimiento con el desarrollo de asma en la infancia. No

consiguió demostrarlo con independencia del factor obesidad, pero plantea una interesante hipótesis que coincide con nuestros resultados. Es posible ir más allá fusionándola con el concepto de disinapsis: al igual que en el paciente obeso se produce un crecimiento asimétrico de la vía aérea a favor del parénquima pulmonar y en detrimento de la vía aérea (lo que se relaciona con el desarrollo de asma), es posible que en el recién nacido con mayor talla y peso para su edad gestacional haya tenido lugar un proceso similar intraútero⁶.

En nuestro trabajo no encontramos asociación causal con los siguientes factores descritos en la literatura: obesidad^{6,10}, bajo peso al nacimiento³, tabaquismo materno durante la gestación^{3,5,7} e infecciones respiratorias en la primera infancia^{6,9,13}. La prematuridad, ampliamente descrita como factor influyente, sí obtuvo cierta significación estadística^{3,6}. Esto puede deberse a que muchos de estos estudios son realizados en población adulta con alteración de la función pulmonar, pero no en población pediátrica. Es posible que nuestros pacientes, al completar su desarrollo en la etapa adulta, lleguen a presentar alteraciones y comorbilidades en función de sus diversos factores de riesgo. En esta línea Melen et al.²⁷ hace hincapié en la necesidad de realizar estudios que detecten perfiles de riesgo y así poder abordarlos precozmente.

FORTALEZAS Y LIMITACIONES DEL ESTUDIO

Entre las fortalezas de nuestro trabajo cabe destacar, en primer lugar, la rigurosa selección de los pacientes incluidos en el estudio, con una revisión exhaustiva de todos los datos. Como prueba de ello se puede observar que rechazamos un porcentaje muy elevado de pacientes y de espirometrías al iniciar el estudio (73,98 % de la muestra inicial) (ver *diagrama de flujo 1*). En segundo lugar, las espirometrías fueron realizadas siempre con el mismo aparato y por el mismo enfermero, disminuyendo así la variación en la realización de la técnica.

En cuanto a las limitaciones encontradas durante la realización del proyecto, destaca el pequeño tamaño muestral de pacientes con función pulmonar alterada lo que podría explicar la ausencia de asociación con algunos factores de riesgo en nuestra cohorte. Esta baja prevalencia no era esperable por nuestra experiencia previa. Además, la suspensión de la docencia hospitalaria por la pandemia de COVID-19, nos imposibilitó el poder obtener as información de las historias clínicas de los pacientes y, por consiguiente, impidió evaluar la repetibilidad o persistencia de los hallazgos espirométricos de los pacientes reclutados, como había sido diseñado en un principio.

6. CONCLUSIONES

En nuestro medio (consultas hospitalarias de Neumología pediátrica y sobre pacientes, principalmente afectos de asma) se observa que el 8% de la población pediátrica en edad escolar presenta alteración de la función pulmonar. El desarrollo nutricional en su periodo prenatal y postnatal ha sido el principal factor asociado a la alteración de la función pulmonar.

Poder detectar precozmente a los pacientes en riesgo para un desarrollo pulmonar anormal permitirá instaurar un seguimiento más estrecho y un tratamiento personalizado.

BIBLIOGRAFÍA

1. Agustí A, Noell G, Brugada J, Faner R. **Lung function in early adulthood and health in later life: a transgenerational cohort analysis.** *Lancet Respir Med.* 2017;5(12):935-945.
2. Miravittles M, Soler-Cataluña JJ, Calle M, Molina J, Almagro P, Quintano JA, Trigueros JA, Cosío BG, Casanova C, Antonio Riesco J, Simonet P, Rigau D, Soriano JB, Ancochea J. **Spanish Guidelines for Management of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (GesEPOC) 2017. Pharmacological Treatment of Stable Phase.** *Arch Bronconeumol* 2017; 53: 324-335.
3. Bush A. **Lung Development and Aging.** *Annals ATS.* 2016;13(Supplement_5):S438-S446.
4. Bush A. **COPD: A Pediatric Disease.** *COPD: Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease.* 2008;5(1):53-67.
5. McEvoy CT, Spindel ER. **Pulmonary Effects of Maternal Smoking on the Fetus and Child: Effects on Lung Development, Respiratory Morbidities, and Life Long Lung Health.** *Paediatr. Respir. Rev.* (2016), <http://dx.doi.org/10.1016/j.prrv.2016.08.005>
6. Grant T, Brigham E, McCormack M. **Childhood Origins of Adult Lung Disease as Opportunities for Prevention.** *The Journal of Allergy and Clinical Immunology.* 2020;8(3):859.
7. Martinez F. **Early-Life Origins of Chronic Obstructive Pulmonary Disease.** *N Engl J Med* 2016;375:871-878. DOI: 10.1056/NEJMra1603287
8. Lawlor D, Ebrahim S, Davey Smith G. **Association of birth weight with adult lung function: findings from the British Women's Heart and Health Study and a meta-analysis.** *Thorax.* 2005;60(10):851-858.
9. van Meel ER, den Dekker HT, Elbert NJ, Jansen PW, Moll HA, Reiss IK et al. **A population-based prospective cohort study examining the influence of early-life respiratory tract infections on school-age lung function and asthma.** *Thorax* 2018;73:167–173.
10. Peters U, Dixon A, Forno E. **Obesity and asthma.** *Journal of Allergy and Clinical Immunology.* 2018;141(4):1169-1179.

11. Moualla M, Qualls C, Arynchyn A, Thyagarajan B, Kalhan R, Smith LJ et al. **Rapid decline in lung function is temporally associated with greater metabolically active adiposity in a longitudinal study of healthy adults.** *Thorax* 2017;72:1113–1120.
12. Tai A, Tran H, Roberts M, Clarke N, Wilson J, Robertson CF. **The association between childhood asthma and adult chronic obstructive pulmonary disease.** *Thorax* 2014;69:805–810.
13. Berry C, Billheimer D, Jenkins I, Lu Z, Stern D, Gerald L et al. **A Distinct Low Lung Function Trajectory from Childhood to the Fourth Decade of Life.** *Am J Respir Crit Care Med.* 2016;194(5):607-612.
14. Lange P, Celli B, Agustí A, Jensen GB, Divo M, Faner R et al. **Lung-Function Trajectories Leading to Chronic Obstructive Pulmonary Disease.** *N Engl J Med* 2015;373:111-22.
15. Quanjer, P. H., Stanojevic, S., Cole, T. J., Baur, X., Hall, G. L., Culver, B. H., Enright, P. Let al. & ERS Global Lung Function Initiative (2012). **Multi-ethnic reference values for spirometry for the 3-95-yr age range: the global lung function 2012 equations.** *The European respiratory journal*, 40(6), 1324–1343. <https://doi.org/10.1183/09031936.00080312>.
16. Santiago C. Arce, Philip H. Quanjer, Sanja Stanojevic, Tim J. Cole, Janet Stocks. **GLI Advantages and Consequences - SPANISH.** Global Lung Function Initiative
17. Web Pediatría. Endocrinoped: Antropometría
<http://www.webpediatria.com/endocrinoped/antropometria.php>
18. Culver BH et al. **Recommendations for a Standardized Pulmonary Function Report. An Official American Thoracic Society Technical Statement.** *Am J Respir Crit Care Med* 2017; 196: 1463-1472.
19. Sardón Prado O et al. **Evaluación básica de la función pulmonar en el niño colaborador.** *Protoc diagn ter pediatr* 2017; 31-35
20. García Río F et al. **Espirometría. Normativa SEPAR.** *Arch Bronconeumol* 2013; 49 (9): 388-401.
21. González Pérez-Yarza E et al. **La función pulmonar en el niño. Principios y Aplicaciones.** *Neumoped* 2007; 53-67.
22. Miller MR et al. **General considerations for lung function testing.** *Eur Respir J* 2005; 26: 153-161.
23. GLI online calculator: <http://gligastransfer.org.au/calcs/spiro.html>

24. Philip H. Quanjer, Sanja Stanojevic, Tim J. Cole, Janet Stocks. **GLI-2012 Desktop Software for Large Data Sets**. Global Lung Function Initiative.
25. Tantisira K G, Litonjua A A, Weiss S T, Fuhlbrigge A L, for the Childhood Asthma Management Program Research Group. **Association of body mass with pulmonary function in the Childhood Asthma Management Program (CAMP)**. *Thorax* 2003;58:1036–1041
26. Pinto L, Guerra S, Anto J, Postma D, Koppelman G, de Jongste J et al. **Increased risk of asthma in overweight children born large for gestational age**. *Clinical & Experimental Allergy*. 2017;47(8):1050-1056.
27. Melén E, Guerra S, Hallberg J, Jarvis D, Stanojevic S. **Linking COPD epidemiology with pediatric asthma care: Implications for the patient and the physician**. *Pediatr Allergy Immunol*. 2019;30:589–597. <https://doi.org/10.1111/pai.13054>

ANEXO

Características	Predictor lineal		AUROC, IC _{95%}	p-valor
	Constante	Pendiente		
Sexo varón, n (%)	-2,929	0,644	0,57 (0,46; 0,68)	0,227
Edad	-4,361	0,159	0,61 (0,50; 0,72)	0,065
Percentil actual de				
Peso	-1,542	-0,021	0,67 (0,55; 0,79)	0,004
Talla	-2,093	-0,009	0,57 (0,47; 0,68)	0,214
IMC	-1,506	-0,022	0,68 (0,54; 0,81)	0,003
DE de IMC (z-score)	-2,523	-0,559	0,69 (0,56; 0,82)	0,001
Edad gestacional, sem	2,073	-0,116	0,58 (0,47; 0,69)	0,189
Prematuros (< 37 sem), n (%)	-2,447	0,419	0,53 (0,41; 0,65)	0,627
Percentil de peso, %	-3,334	0,511	0,64 (0,52; 0,77)	0,020
z-score peso	-2,399	0,357	0,64 (0,52; 0,77)	0,021
Percentil de talla, %	-3,116	0,014	0,62 (0,48; 0,75)	0,090

Tabla A1. Análisis univariado de factores de riesgo asociados al desarrollo pulmonar anormal.

¿QUÉ HEMOS APRENDIDO DURANTE ESTE TRABAJO DE FIN DE GRADO?

Durante la realización de este proyecto hemos aprendido varias cosas, siendo la primera la importancia de definir bien la muestra a estudiar. Vimos que resulta fundamental elaborar unos criterios de inclusión sólidos, reduciendo de esta forma las dudas que pueden surgir a la hora de decidir si incluir o no a un paciente en el estudio. Asimismo, hemos vuelto a comprobar que el trabajo en equipo es imprescindible, dado que este proyecto habría sido imposible sin la colaboración de todos. Cabe destacar que este trabajo no habría sido posible tampoco sin la existencia de las diferentes herramientas informáticas de hoy en día. También la recogida de las variables, revisando las distintas fuentes de información, nos ha vuelto a enseñar los numerosos aspectos positivos del uso de la tecnología, en especial en las circunstancias actuales de teletrabajo. Además, la necesidad de consultar las historias clínicas digitalizadas de los pacientes nos ha permitido familiarizarnos mejor con el software utilizado. Por último, hemos ganado conocimiento en el campo de la espirometría, comprendiendo bien los diferentes valores usados en la clínica y entendiendo la importancia de unas ecuaciones de referencia representativas para la población en estudio.

