

Estudio de la función pulmonar en los alumnos de la Facultad de Medicina de la Universidad de La Laguna y sus factores de riesgo asociados

Departamento de Medicina Interna, Dermatología y Psiquiatría
Servicios de Pediatría y de Neumología del
Hospital Universitario de Canarias

Trabajo de fin de grado en medicina

Isaac J. Felipe Zorita

Tutora:

- María del Valle Velasco
González

Cotutores:

- Ciro Casanova Macario
- Enrique F. González Dávila

Índice

Resumen	2
Abstract	3
Introducción	4
El desarrollo pulmonar	4
La EPOC, la enfermedad pulmonar “pediátrica”	5
Estudio de la Función Pulmonar: la Espirometría y la Global Lung Initiative (GLI)	8
Hipótesis de trabajo y objetivos	9
Hipótesis de trabajo	9
Objetivos	9
Material y métodos	9
Criterios de inclusión	11
Criterios de exclusión.....	11
Espirometría forzada	12
Variables	13
Método estadístico	14
Resultados	14
Discusión	23
Fortalezas y debilidades del estudio	25
Conclusiones	26
Bibliografía	27
Bibliografía de imágenes	31
Qué he aprendido con este trabajo de fin de grado	31

Resumen

Introducción

Aunque la asociación existente entre la función pulmonar del adulto y los eventos en la infancia es relevante, son pocos los estudios que relacionan la capacidad pulmonar del adulto joven con factores de riesgo pediátricos.

Objetivo

Conocer la prevalencia de la alteración de la función pulmonar en estudiantes de Medicina de la Universidad de La Laguna y correlacionarla con sus antecedentes pediátricos para detectar posibles factores de riesgo del desarrollo pulmonar.

Material y métodos

Los alumnos del primer curso 2018-19, 2019-20 y 2020-21 fueron invitados a participar. Se realizó encuesta dirigida y minuciosa revisión del historial médico recopilando posibles factores de riesgo pediátricos implicados en el desarrollo pulmonar. La función pulmonar se valoró mediante espirometría clasificándola (normal o alterada) siguiendo límites inferiores de normalidad (LIN) de Global Lung Initiative (GLI), (-1,64 y -1,28 DS), y criterios clásicos.

Resultados

Participaron 149 alumnos (40%; edad media 18,8 años). Se objetivó función pulmonar alterada en el 24% (criterios clásicos o LIN GLI < -1,28 DS) y en el 13% de los estudiantes (LIN GLI < -1,64 DS). La mayor edad materna al parto y el hábito tabáquico materno durante el embarazo mostraron asociación significativa ($p < 0,05$) e independiente con la función pulmonar alterada del alumno.

Conclusiones

Un porcentaje importante de adultos jóvenes de nuestra población tienen alteración de su función pulmonar. Ésta se asocia al tabaquismo y a una mayor edad materna durante el embarazo, reforzando la importancia de los factores antenatales en el desarrollo pulmonar.

***Palabras clave:* desarrollo pulmonar, GLI, EPOC, espirometría, adulto joven.**

Recuento de palabras en resumen: 243 / Recuento de palabras en documento (excluyendo tablas, figuras, referencias y leyendas): 6531

Abstract

Background

Although the association between adult pulmonary function and pediatric events is relevant, there are few studies that have evaluated pulmonary function in young adults and its relationship with pediatric risk factors.

Scope

To study the prevalence of pulmonary function abnormalities in first-year students of medicine in Universidad de La Laguna (ULL) and correlate them with pediatric medical record to search possible risk factors of impaired lung development.

Material and methods

Students who initiated its first year in medicine in ULL during the years 2018-19, 2019-20 and 2020-21 were invited to participate. An extensive survey and review of patient's medical record was made to find possible pediatric risk factors related to pulmonary development. Lung capacity was evaluated via spirometry using Lower Limit of Normal (LLN) of the Global Lung Initiative (GLI) (-1,64 and -1,28 SD) and classic criteria.

Results

A total of 149 students participated (40%, mean age of 18,8 years). Impaired pulmonary function was found in 24% of patients (using classic parameters and LLN GLI < 1,28 DS) and 13% of patients (LLN GLI -1,64 SD). Increased mother's age at delivery and smoking habit of the mother during pregnancy showed a significant and independent association ($p < 0,05$) with impaired pulmonary function.

Conclusions

An important percentage of young adults in our population have an impaired pulmonary function. It is associated with smoking habits and an increased mother's age during pregnancy, reinforcing the importance of prenatal factors in pulmonary development.

Key words: *pulmonary development, GLI, COPD, spirometry, young adult.*

Abstract Word Count: 237 / Main text word count (excluding references, tables figure, references and legends): 6531

Introducción

El desarrollo pulmonar

El pulmón comienza su desarrollo desde el periodo embrionario-fetal. El número de ramificaciones bronquiales estarán constituidas en la primera mitad del embarazo (20 semanas). Posteriormente, los bronquios crecerán en diámetro y longitud. A diferencia del árbol bronquial, la formación alveolar va a tener lugar principalmente en el periodo postnatal y, en especial, durante los dos primeros años de la vida. Desde el nacimiento, el crecimiento pulmonar continúa y la capacidad pulmonar se incrementa gradualmente hasta alcanzar su máximo en torno los 20 años (las mujeres logran su máximo desarrollo pulmonar con 16-18 años, mientras que los hombres lo harán a mayor edad, 22-25 años). Después de alcanzar el máximo crecimiento pulmonar se produce un periodo de “meseta”, (durante 10-20 años), tras el cual comienza una lenta pérdida de la capacidad pulmonar (declinar) hasta la senectud^{1, 2}.

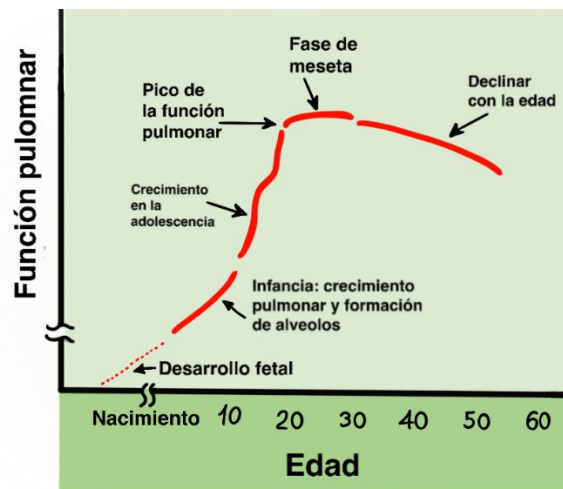


Figura 1.- Desarrollo pulmonar normal^{A0}

El desarrollo pulmonar no siempre es óptimo. Existen diversos factores de riesgo en la etapa de crecimiento intrauterino o en la edad pediátrica que se relacionan con un inadecuado desarrollo pulmonar, como son: el tabaquismo pasivo en la infancia, el tabaquismo materno en el embarazo³, el bajo peso o la prematuridad del recién nacido⁴, el parto mediante cesárea⁵, la obesidad infantil⁶, los antecedentes personales de asma en la infancia⁷ o las infecciones respiratorias durante la edad pediátrica^{8, 9}. Por este motivo, todos estos factores suponen

factores de riesgo para generar alteración del desarrollo pulmonar y para facilitar la aparición de enfermedades pulmonares en la edad adulta.

La EPOC, la enfermedad pulmonar “pediátrica”

La Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC) se define por la SEPAR como *“una enfermedad respiratoria crónica producida por la inhalación de una sustancia tóxica, generalmente tabaco, que ocasiona una obstrucción crónica al flujo de aire.”*.

Se considera la tercera causa de muerte en el mundo^{10, 11} y es una enfermedad de gran prevalencia en España, como muestra el estudio EPISCAN II, afectando al 14,6% de hombres y al 9,4% de mujeres; y lo que es aún más preocupante, de elevado infradiagnóstico: 74,7%¹². La EPOC se diagnostica “tarde” (quinta-sexta década de la vida) cuando el paciente busca ayuda médica por síntomas crónicos y progresivos como tos, expectoración, disnea y exacerbaciones respiratorias frecuentes. Para su diagnóstico es necesario realizar una espirometría forzada que demuestre un patrón obstructivo ($FEV_1/FVC < 0,70$), no reversible y descartar otras enfermedades obstructivas crónicas que se acompañan de una clínica y función pulmonar similares.

Aunque el tabaco es el principal factor de riesgo en países desarrollados, otros factores ambientales como la exposición a la biomasa del “fuel” para cocinar es importante en zonas del mundo de menor desarrollo¹³. Además, en los últimos años, la guía GOLD (Global Obstructive Lung Disease; guía de referencia mundial en la EPOC) considera relevante otros factores que predisponen a esta enfermedad, como las alteraciones del desarrollo pulmonar y el envejecimiento acelerado. Asociados a todos estos factores pueden coexistir perfiles genéticos (predisponentes/protectores), que pudieran explicar hasta el 40% de la variabilidad de la enfermedad.

La alteración estructural producida en la EPOC debida al tabaco depende del desequilibrio entre proteasas y antiproteasas¹⁴, así como el estrés oxidativo, la autoinmunidad o la malnutrición¹⁵⁻¹⁷. Otras causas también contribuyen como la cicatrización defectuosa¹⁸, la predisposición genética¹⁹ o un mayor número de exacerbaciones, que deteriorarán la arquitectura y la función pulmonar medida mediante espirometría (FEV_1)²⁰.

Hasta hace pocos años, el modelo conceptual de desarrollo de la EPOC se basaba en una premisa simple: una enfermedad autoinfligida por el tabaco que provoca, en algunas personas susceptibles, un declinar acelerado de la función pulmonar expresada por el FEV₁.

Aunque hace una década algunos estudios demostraron la importante heterogeneidad evolutiva de la EPOC, ha sido Lange et al²¹, utilizando los datos de las cohortes Copenhagen City Heart Study, Lovelace Smokers Cohorte y Framingham Off-spring Cohort, quienes han definido las dos posibles trayectorias hacia la EPOC del adulto:

- Quienes alcanzan su máximo desarrollo pulmonar (pico máximo de función pulmonar) y posteriormente presentan un declinar “acelerado”.
- Quienes no alcanzan su máximo desarrollo pulmonar tras la adolescencia y posteriormente muestran un declinar de la función pulmonar “normal” o “acelerado”.

La figura 2 representa todas las posibilidades combinando el pico máximo de función pulmonar alcanzado y la velocidad para declinar posteriormente.

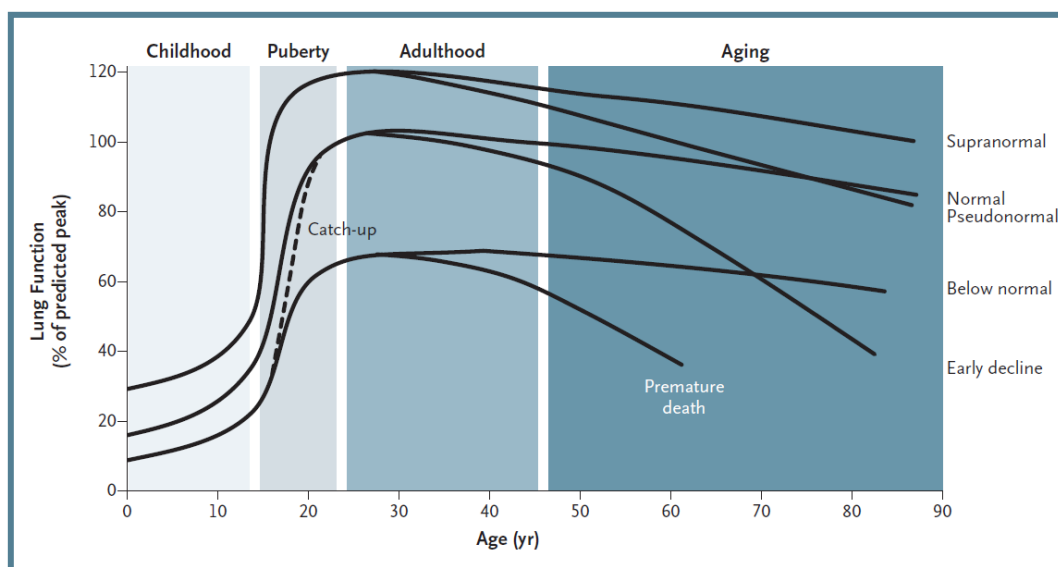


Figura 2.- Trayectorias en la función pulmonar^{A1}.

La siguiente pregunta es, por lo tanto: ¿qué condiciona la capacidad pulmonar máxima en un adulto? La respuesta es evidente que guarda relación con los factores que puedan alterar el normal desarrollo pulmonar. Lo interesante es que la mayor parte están determinados por lo que sucede en el periodo antenatal (genética, embarazo) y postnatal precoz, los primeros 4-6 años de la vida.⁸. Svanes definió cinco “factores de desventaja pediátricos” que afectan al correcto desarrollo pulmonar: asma materna, asma paterna, asma en la infancia, madre fumadora e infecciones respiratorias en la infancia²³. Concluyó que los pacientes con estos factores mostrarían una función pulmonar disminuida y no serían capaces de realizar un fenómeno de *catch-up* durante su crecimiento, lo que supondría un riesgo evidente para desarrollar EPOC en el futuro. La magnitud del efecto de las 5 desventajas pediátricas sobre la función pulmonar es tan grande que el autor compara el efecto dañino de cada factor por separado a fumar entre 10 y 19 cigarrillos diarios.

La propuesta de estos “factores de desventaja pediátricos” ha sido corroborada en otros estudios²⁴ y se han añadido nuevos factores de riesgo de desarrollo pulmonar, como la prematuridad, ser pequeño para la edad gestacional y el bajo peso al nacer o durante la infancia y el hábito tabáquico de ambos padres antes y después de nacer, así como el hábito tabáquico en la adolescencia del individuo²³

Finalmente, debemos resaltar que el estudio funcional respiratorio en los niños a través de la espirometría es especialmente difícil hasta los seis años²⁵, edad en la que ya han tenido lugar las principales alteraciones del desarrollo pulmonar. Quizá en un futuro próximo el mayor desarrollo de las técnicas de imagen (como la ecografía) o funcionales, al alcance de la colaboración de los niños más pequeños, nos permitan una aproximación más precoz y adecuada.

Estudio de la Función Pulmonar: la Espirometría y la Global Lung Initiative (GLI)

La espirometría mide los flujos inspiratorios y espiratorios realizados en una maniobra de espiración forzada tras máxima inspiración y se ajustan a sexo, edad, talla, peso y raza; y nos proporciona resultados en valores absolutos de volumen (litros) y en porcentajes respecto al valor teórico de referencia que utilizemos y que han sido obtenidos previamente en sujetos sanos y no fumadores, como los valores de referencia de la GLI.

Las ecuaciones de referencia GLI fueron creadas por la European Respiratory Society y son en la actualidad las más fiables a nivel mundial entre los 3 y los 95 años²².

GLI proporciona sus resultados en valores absolutos, porcentajes y en Z-score; una medida que nos informa cómo de disperso está el valor espirométrico respecto a la media (medido en desviaciones estándar), pero también proporciona el límite inferior de la normalidad (LIN), que en condiciones normales equivale a un Z-score de -1,64 o menor (o, lo que es lo mismo, el percentil 5 de una distribución normal).

Pese a ello, el punto donde fijamos el LIN es más discutible, y algunas asociaciones cambian este punto (la guía española del manejo del asma o GEMA define patrón obstructivo con un valor inferior al 90% del valor predicho, y no el 80% que nos propone la GLI).

Hipótesis de trabajo y objetivos

Hipótesis de trabajo

Existen alteraciones del desarrollo pulmonar durante la infancia que condicionan la función pulmonar del adulto joven y pueden facilitar el desarrollo de enfermedades respiratorias en la edad adulta.

Conocer estas alteraciones permitirá realizar un seguimiento estrecho y un tratamiento precoz de aquellos pacientes con mayor probabilidad de padecer enfermedades pulmonares por un deficiente desarrollo pulmonar.

Objetivos

1. Conocer la prevalencia de las alteraciones pulmonares detectables por espirometría forzada en los estudiantes de primer año de la Facultad de Medicina de la Universidad de La Laguna (ULL).
2. Estudiar la relación existente entre la alteración pulmonar detectada por espirometría y los factores de riesgo pediátricos y prenatales descritos en la literatura.

Material y métodos

Estudio observacional y transversal con recogida de información retrospectiva en todos los estudiantes de medicina de primer curso de la Facultad de Medicina de la ULL matriculados entre los años 2018 y 2020 (tres cursos académicos).

Este estudio está encuadrado dentro del Proyecto LEVANTE (Longitudinal Evaluation of lung function and biomarkers in medical students) y dispone de la aceptación del Comité Ético de Investigación en Medicina del Hospital Universitario de Canarias con código 2017_67 (LEVANTE) y ha sido becado por la Asociación Canaria de Neumología y Cirugía Torácica (Neumocan) en el año 2018.

La metodología del proyecto se ha realizado de la siguiente manera:

1. Explicación del proyecto de investigación a todos los alumnos (al inicio de su curso académico) e invitación a participar.
2. Diseño del cronograma de trabajo (diseño conjunto con delegado/alumnos) para poder realizar los estudios necesarios del proyecto en un periodo alejado del calendario de exámenes.
3. Solicitud del Consentimiento Informado a los estudiantes participantes tras aplicar los criterios de inclusión y exclusión que se describen posteriormente.
4. Somatometría de los alumnos (Peso, Talla, IMC) y medición de la fuerza de prensión manual mediante el dinamómetro de mano digital Takei Tkk5401. La fuerza de la mano se ha medido con el brazo en extensión, paralelo al cuerpo y sin apoyo. Se realizaron dos determinaciones para cada mano, dejando descansar unos segundos entre ellas y anotando el valor máximo para cada mano. Se ha recogido el valor más elevado de la mano dominante. Las normas de higiene y seguridad frente al SARS-CoV2 fueron instauradas y cumplidas por este proyecto tras el inicio de la infección en nuestro medio.
5. Realización de la espirometría forzada a cada alumno siguiendo las recomendaciones de las Sociedades científicas, SEPAR y ERS.
6. El primer curso participante, año 2018-19, realizó la espirometría en el Laboratorio de Función Pulmonar del Hospital Universitario Nuestra Sra. La Candelaria. Los siguientes cursos realizaron la espirometría en la Facultad de Medicina mediante el espirómetro portátil Datospir Micro con transductor de turbina, lo cual facilitó el reclutamiento y la accesibilidad de los alumnos.

La metodología empleada en la espirometría tras el inicio de la pandemia COVID se adaptó a las normas de seguridad frente al SARS-CoV2 dictadas por la SEPAR.

Los puntos 4, 5 y 6 fueron realizados por dos enfermeros del proyecto, especializados y entrenados en la realización de las pruebas de función respiratoria.

7. Selección de la muestra de espirometrías válidas a considerar en el proyecto tras valorar la técnica de realización (adecuada/ inadecuada) según los criterios de la Sociedad Española (SEPAR) y la ERS.
8. Obtención de las variables conocidas y con posible participación en la modificación del desarrollo pulmonar durante la infancia mediante la realización de un cuestionario online accesible mediante el dispositivo móvil del alumno.
9. Cálculo matemático del % predicho, Z-score y límite inferior de la normalidad (LIN) de los valores espirométricos obtenidos según la ecuación de predicción de la GLI, considerando el LIN como aquel inferior al percentil 5 (-1.645 desviaciones estándar).
10. Información personal de los resultados obtenidos en la espirometría y derivación de los alumnos con alteración funcional respiratoria a su médico de cabecera y/o Neumólogo de zona para completar estudio etiológico y tratamiento si fuera preciso.

Criterios de inclusión

- Todos los estudiantes matriculados en la Facultad de Medicina de la ULL que cursaron su primer curso durante los años 2018 y 2020 (promociones 2018-2019; 2019-2020 y 2020-2021).

Criterios de exclusión

- Negativa del estudiante o de su representante legal (en caso de no tener la mayoría de edad) a participar.
- Antecedente de cirugía torácica, abdominal u ocular, durante los últimos tres meses.
- Encontrarse en tratamiento antituberculoso por estar afecto de enfermedad tuberculosa pulmonar.
- Embarazo.
- Antecedente de enfermedad cardio-respiratoria crónica conocida como Fibrosis Quística, Inmunodeficiencia primaria o secundaria, Discinesia Ciliar Primaria, Malformación broncopulmonar o Cardiopatía Congénita.
- Cualquier situación que a criterio del enfermero que realiza la espirometría imposibilite una técnica adecuada (correctores bucales, malformación maxilar, fractura clavicular...)

Espirometría forzada

Las pruebas de función respiratoria, espirometrías, se han realizado siguiendo los criterios de la SEPAR, Sociedad Española del Aparato Respiratorio y la *European Respiratory Society* (ERS).

Los parámetros espirométricos se han clasificado en normales y alterados usando tres criterios diferentes dada la ausencia de unanimidad en la literatura para definir los límites de normalidad /anormalidad:

- **Criterio 1:** ecuaciones de la GLI definiendo un valor alterado cuando estuviera por debajo del LIN (menor al 5% de la población, Z-score de -1.645 desviaciones estándar)
- **Criterio 2:** ecuaciones de la GLI definiendo un valor alterado cuando estuviera por debajo del LIN (menor al 10% de la población, Z-score de -1.282 desviaciones estándar).
- **Criterio 3:** Uso de las clasificaciones “clásicas” utilizadas en nuestro país y según la SEPAR.

Con ello, definiremos:

Criterios 1 y 2 (GLI)

- **Función Pulmonar Normal:** $FEV1 (L) > GLI-FEV1 (LLN)$, $FVC (L) > GLI-FVC (LLN)$ y $FEV1/FVC > GLI-FEV1/FVC (LLN)$
- **Alterada No Obstructiva:** $FEV1/FVC \geq GLI-FEV1/FVC (LLN)$ y $FVC (L) \leq GLI-FVC (LLN)$
- **Alterada Obstructiva:** $FEV1/FVC < GLI-FEV1/FVC (LLN)$

Criterio 3 (clásico)

- **Función Pulmonar Normal:** $FEV1(\%) \geq 0.85$, $FVC (\%) \geq 0.85$ y $FEV1/FVC \geq 0.8$
- **Alterada No Obstructiva** = $FEV1/FVC \geq 0.8$ y $FVC (\%) < 0.85$
- **Alterada Obstructiva** = $FEV1/FVC < 0.8$

Variables

Se evaluaron las siguientes variables:

- **Variables antropométricas:** edad, género, talla (cm), peso (Kg), IMC, tabaquismo, perímetro de cuello, cintura, cuestionario de síntomas respiratorios relacionado con la salud (CAT), frecuencia cardíaca y saturación de oxígeno en reposo.
- **Fuerza de presión de la mano dominante:** mediante dinamometría (Handgrip), (Kg)
- **Variables espirométricas:** volumen espirado forzado durante el primer segundo de la espiración (FEV₁), capacidad vital forzada (FVC), cociente FEV₁/FVC y su clasificación en función pulmonar alterada o normal según los criterios ya descritos.
- **Perinatales:** Edad de la madre al nacer el estudiante (años), edad gestacional (semanas), peso del recién nacido (gramos), Apgar al minuto (Apgar 1) y a los 5 minutos (Apgar 2) de nacer, prematuridad (< 37 semanas) y problemas respiratorios asociados al nacer.
- **Infantiles:** Infecciones respiratorias con necesidad de ingreso hospitalario (dividiéndolas durante los dos primeros años de vida y a partir de los 2 años de vida).
- **Hábito tabáquico de los padres:** madre fumadora durante el embarazo, madre fumadora durante la infancia, padre fumador durante la infancia
- **Antecedentes personales:** antecedentes personales de asma, fumador activo y si ha fumado alguna vez.

Método estadístico

Las variables de distribución continua se muestran como “media \pm desviación típica”. Para las variables categóricas utilizamos frecuencias absolutas y porcentajes.

En las características antropométricas y espirométricas las variables se compararon (con el sexo en la primera tabla y con la función pulmonar en la segunda) usando la t-student de grupos independientes para variables continuas paramétricas y la U-Mann Whitney con las variables continuas no paramétricas, usando el test de la Chi-cuadrado o test exacto de Fisher según correspondiera para las variables categóricas.

Las diferentes variables categorizadas como posibles factores de riesgo del desarrollo pulmonar se compararon con la función pulmonar (alterada vs no alterada obstructiva o no obstructiva) usando regresión logística y el método de Wald hacia atrás para seleccionar las variables, calculando para las mismas el odds ratio y el área bajo la curva ROC.

Los análisis se realizaron usando el programa SPSS v.25 (IBM SPSS Statistics) y Microsoft Excel 2016. Para la obtención de los datos de función pulmonar GLI fue aplicada la sintaxis SPSS proporcionada por la European Respiratory Society (ERS).

Resultados

La participación en el estudio se ofreció a 390 alumnos de medicina, de los cuales participaron un total de 155 alumnos (40%). Seis alumnos fueron rechazados por no haber realizado la espirometría, quedándonos con un total de 149 sujetos, 109 (73,2%) mujeres y 40 (26,8%) varones. La edad media es de 18,8 años (s.d. 0,79), no difiriendo entre mujeres y varones ($p = 0,388$). El IMC de las mujeres es de $22,2 \pm 2,65$ kg/m² inferior significativamente ($p = 0,002$) al de los varones, $24,4 \pm 3,87$ kg/m². Un 44% de los varones presentan sobrepeso u obesidad, frente al 15% de las mujeres (Tabla 1).

Tabla 1.- Características antropométricas y clínicas de los individuos estudiados.

	Mujeres (n = 109)	Varones (n = 40)	p-valor	Total (n = 149)
Edad (años)	18,8 ± 0,8	18,7 ± 0,6	0,388	18,8 ± 0,8
Estatura (cm)	164,5 ± 6,7	176,2 ± 9,6	<0,001	167,7 ± 9,2
Peso (kg)	60,2 ± 8,8	75,7 ± 14,7	<0,001	64,3 ± 12,7
IMC (kg/m²)	22,2 ± 2,6	24,4 ± 3,9	0,002	22,8 ± 3,2
IMC, n (%)			0,001	
• Bajo peso	7 (7)	1 (2)		8 (5)
• Normal	84 (78)	21 (54)		105 (72)
• Sobrepeso	16 (15)	14 (36)		30 (21)
• Obesidad	-	3 (8)		2 (2)
Cuello (cm)	32,7 ± 2,1	37,0 ± 3,6	<0,001	33,7 ± 3,1
Cintura (cm)	72,9 ± 7,5	84,2 ± 10,4	<0,001	75,5 ± 9,5
Dinamometría manual (dominante, Kg)	25,4 ± 4,2	36,5 ± 4,1	<0,001	28,0 ± 6,3
Frecuencia Cardíaca (ppm)	83,8 ± 12,2	74,9 ± 11,6	0,003	81,4 ± 12,6
Saturación de O₂	97,6 ± 1,4	97,7 ± 1,0	0,781	97,6 ± 1,3
CAT*	4 (2; 7)	4 (2; 6,5)	0,601	4 (2; 7)

IMC: índice de masa corporal // ppm: pulsaciones por minuto CAT: COPD Assessment Test

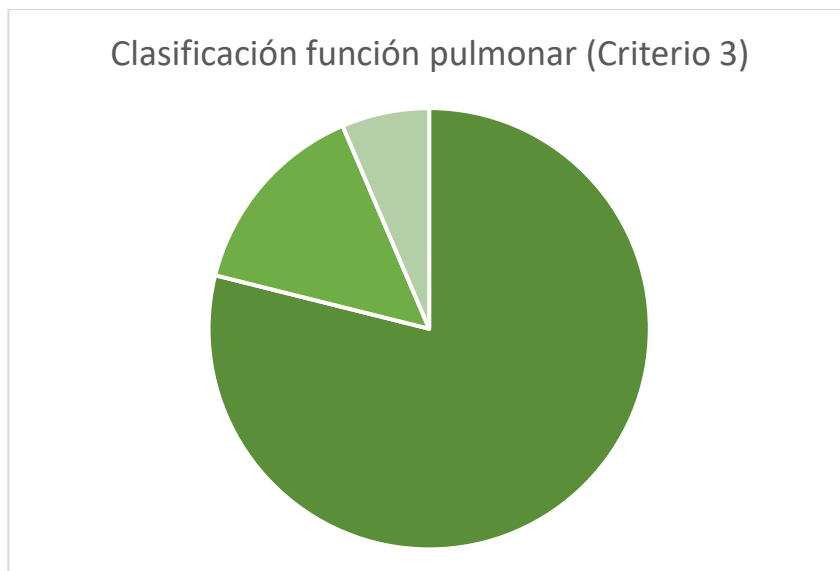
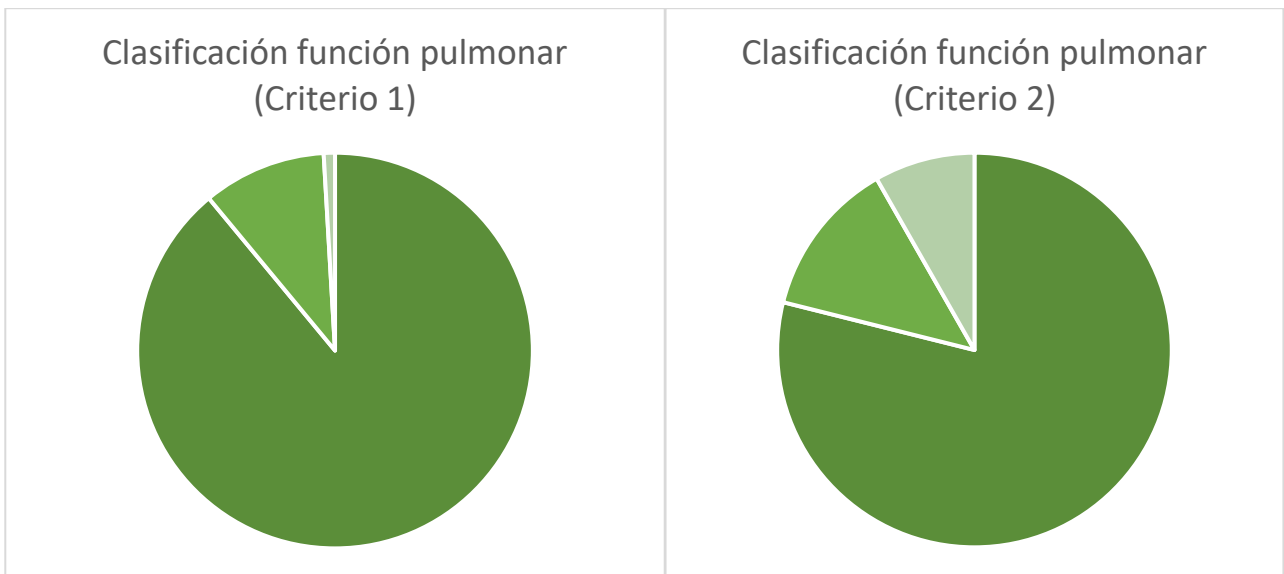
**Los valores muestran media ± s.d., n (%) excepto CAT, que muestra Mediana (P₂₅; P₇₅).*

La tabla 2 recoge la información relativa a las pruebas espirométricas. Tanto FEV1 (%) como FVC (%) no difieren de forma significativa entre hombres y mujeres, no obstante, FEV₁/FVC (%) presenta una tendencia a ser menor en los hombres. En particular, hay un 20% de los varones con FEV₁/FVC (%) menor a un 80% frente a solo un 6% de mujeres (p = 0,036). En cuanto a la clasificación de la función pulmonar, aunque no de forma significativa, un 32% de los varones presentan la función pulmonar alterada frente al 21% de las mujeres (p = 0,051).

Tabla 2.- Características espirométricas de los individuos estudiados.

	Mujeres (n = 109)	Varones (n = 40)	p-valor	Total (n = 149)
FEV₁ (L)	3,24 ± 0,42	4,4 ± 0,69	<0,001	3,55 ± 0,72
FEV₁ (%)	96,7 ± 12,3	99,5 ± 13,2	0,227	97,5 ± 12,6
FEV₁, n (%)			0,744	
• < 70	1 (1)	-		1 (1)
• [70,80)	9 (8)	2 (5)		11 (7)
• [80, 90)	14 (13)	7 (17)		21 (14)
• ≥ 90	85 (78)	31 (78)		116 (78)
FVC (L)	3,67 ± 0,46	5,15 ± 0,8	<0,001	4,07 ± 869,2
FVC (%)	96,4 ± 11,7	98,9 ± 12,6	0,257	97,1 ± 11,9
FVC, n (%)			0,855	
• < 70	1 (1)	-		1 (1)
• [70,80)	7 (6)	2 (5)		9 (6)
• [80, 90)	20 (18)	6 (15)		26 (17)
• ≥ 90	81 (74)	32 (80)		113 (76)
FEV₁/FVC (%)	88,5 ± 5,3	85,8 ± 8,1	0,057	87,7 ± 6,3
FEV₁/FVC, n (%)			0,036	
• < 70	-	2 (5)		2 (1)
• [70,80)	7 (6)	6 (15)		13 (9)
• [80, 90)	58 (53)	18 (45)		76 (51)
• ≥ 90	44 (41)	14 (35)		58 (39)
Función Pulmonar, n (%)				
• Criterio 1			0,088	
○ Normal	97 (89)	33 (83)		130 (87)
○ Alterada No obstructiva	11 (10)	4 (10)		15 (10)
○ Alterada obstructiva	1 (1)	3 (7)		4 (3)
• Criterio 2			0,354	
○ Normal	86 (80)	27 (68)		113 (76)
○ Alterada No obstructiva	14 (13)	8 (20)		22 (15)

○ Alterada obstructiva	9 (8)	5 (12)		14 (9)
● Criterio 3			0,051	
○ Normal	86 (79)	27 (68)		113 (76)
○ Alterada No obstructiva	16 (15)	5 (12)		21 (14)
○ Alterada obstructiva	7 (6)	8 (20)		15 (10)



■ Normal ■ Alterada No obstructiva ■ Alterada obstructiva

Gráfico 1.- Función pulmonar en sujetos estudiados con criterios 1, 2 y 3

A continuación, en la tabla 3, se muestran los resultados considerando el primer criterio indicado para la clasificación de la función pulmonar (Alterada en este caso está incluyendo a alterada con y sin obstrucción). En este caso, 130 estudiantes (87,2%) son clasificados con función pulmonar normal y 19 (12,8%) con la función pulmonar alterada.

La única variable asociada de forma significativa a la función alterada fue el valor del test de Apgar obtenido a los cinco minutos (Apgar 2) de nacer.

Tabla 3.- Características perinatales, durante la infancia y hábito tabáquico del alumno (Clasificación de la función pulmonar según el **Criterio 1)**

	Normal (n = 130)	Alterada (n = 19)	p-valor	Total (n = 149)
Edad madre al nacer (años)	31,4 ± 4,8	33,6 ± 3,4	0,110	31,8 ± 4,7
Edad gestacional (semanas)	38,7 ± 2,3	38,4 ± 2,7	0,627	38,7 ± 2,3
Peso recién nacido (gramos)	3226 ± 547	3032 ± 776	0,315	3206 ± 573
Apgar 1	8,7 ± 0,8	8,6 ± 0,7	0,927	8,6 ± 0,8
Apgar 2	9,3 ± 0,6	8,9 ± 0,4	0,008	9,3 ± 0,6
Prematuridad (< 37 semanas)	17 (13,1)	2 (10,5)	0,756	19 (12,8)
Problemas respiratorios al nacer	1 (0,8)	-	1,000	1 (0,7)
Infecciones respiratorias con necesidad de ingreso hospitalario				
• Dos primeros años de vida	7 (5,4)	-	0,596	7 (4,7)
• A partir de los dos años de vida	8 (6,2)	2 (10,5)	0,617	10 (6,7)
Madre fumadora embarazo	7 (5,4)	2 (10,5)	0,322	9 (6,0)
Madre fumadora infancia	26 (20,0)	3 (15,8)	0,902	29 (19,5)
Padre fumador infancia	35 (26,9)	4 (21,1)	0,782	39 (26,2)
Historia personal de asma	22 (16,9)	5 (26,3)	0,342	27 (18,1)
Fuma usted actualmente	8 (6,2)	1 (5,3)	0,879	9 (6,0)
Ha fumado alguna vez	9 (6,9)	3 (15,8)	0,183	12 (8,1)

A continuación, la tabla 4 muestra los resultados obtenidos según la clasificación de la función pulmonar siguiendo el criterio 2. Hay 113 estudiantes que presentan una función pulmonar normal y 36 (24%) alterada. De estos últimos, 21 no presentan problemas obstructivos. Un 63,9% de los estudiantes que presentan función pulmonar alterada son mujeres frente al 76,1% en el grupo de función pulmonar normal ($p = 0,195$). Respecto a la función pulmonar, se objetiva como factor significativo la edad de la madre al nacer el estudiante, mayor en el grupo con función pulmonar alterada ($p = 0,043$). Se observaron diferencias numéricas en un menor peso al nacer y una mayor historia de asma (25% vs 15.9%) en el grupo de sujetos con la función pulmonar alterada, aunque no se alcanzaron diferencias estadísticamente significativas.

Tabla 4.- Características perinatales, durante la infancia y hábito tabáquico del alumno (Clasificación de la función pulmonar según el **Criterio 2**)

	Normal (n = 113)	Alterada (n = 36)	p- valor	Total (n = 149)
Edad madre al nacer (años)	31,1 ± 4,5	33,3 ± 4,9	0,043	31,8 ± 4,7
Edad gestacional (semanas)	38,7 ± 2,4	38,5 ± 2,2	0,702	38,7 ± 2,3
Peso recién nacido (gramos)	3215 ± 565	3170 ± 619	0,757	3206 ± 573
Apgar 1	8,6 ± 0,8	8,8 ± 0,6	0,435	8,6 ± 0,8
Apgar 2	9,3 ± 0,7	9,2 ± 0,5	0,607	9,3 ± 0,6
Prematuridad (< 37 semanas)	14 (12,4)	5 (13,9)	0,780	19 (12,8)
Problemas respiratorios al nacer	1 (0,9)	-	1,000	1 (0,7)
Infecciones respiratorias con necesidad de ingreso hospitalario				
• Dos primeros años de vida	7 (6,2)	-	0,196	7 (4,7)
• A partir de los 2 años de vida	7 (6,2)	3 (8,3)	0,705	10 (6,7)
Madre fumadora embarazo	5 (4,4)	4 (11,4)	0,220	9 (6,0)
Madre fumadora infancia	24 (21,2)	5 (13,9)	0,469	29 (19,5)
Padre fumador infancia	30 (26,5)	9 (25,0)	0,854	39 (26,2)
Historia personal de asma	19 (16,8)	8 (22,2)	0,464	27 (18,1)
Fuma usted actualmente	7 (6,2)	2 (5,6)	0,889	9 (6,0)
Ha fumado alguna vez	9 (8,0)	3 (8,3)	0,944	12 (8,1)

Aplicando regresión logística para intentar explicar la probabilidad de padecer alteración en la función pulmonar introduciendo como posibles variables: edad de la madre al nacer, sexo del estudiante, historia personal de asma, hábito tabáquico actual y madre fumadora durante el embarazo, y utilizando el método de selección de variables Wald hacia atrás se obtiene el modelo de la tabla 5. Las variables que quedan dentro del modelo son la edad de la madre al nacer el estudiante y el sexo del estudiante. El área bajo la curva ROC (figura 1) de este modelo es 0,695 ($p = 0,004$ IC95% 0,576; 0,814). Según este modelo, por ejemplo, una madre con 40 años y un hijo varón tendría una probabilidad estimada del 72% de presentar una función pulmonar alterada a los 18 años. Esta probabilidad se reduciría al 43% si su recién nacido fuera mujer. Si la madre, en vez de tener 40 años tuviera 30, la probabilidad de que su hijo presentara una función pulmonar alterada a los 18 años sería del 43% si fuera varón y del 19% si fuera mujer.

Tabla 5.- Modelo de regresión logística para la probabilidad de presentar alteración en la función pulmonar (**criterio 2**).

	B	s.e.	Sig.	Odds ratio (OR)	I.C. _{95%} para OR	
					Inferior	Superior
Sexo (Varón)	1,180	,566	,037	3,254	1,074	9,860
Edad madre al nacer	,123	,056	,026	1,131	1,014	1,261
Constante	-5,176	1,862	,005	,006		

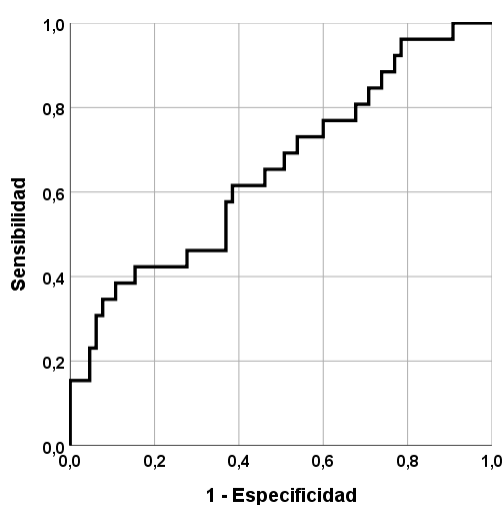


Figura 3.- Curva ROC para el modelo de predicción de padecer función pulmonar alterada en función de la edad de la madre al nacer y si fue fumadora durante el embarazo (**criterio 2**).

A continuación, la tabla 6 muestra los resultados obtenidos según la clasificación de la función pulmonar siguiendo el criterio 3. Hay 113 estudiantes que presentan una función pulmonar normal y 36 (24%) alterada. De estos últimos, 21 no presentan problemas obstructivos. Los factores significativos que pudieran estar afectando a la función pulmonar actual son: la edad de la madre al nacer el estudiante, que es mayor en el grupo con función pulmonar alterada ($p = 0,030$) y que la madre haya fumado durante el embarazo, con un mayor porcentaje en el grupo con función pulmonar alterada ($p = 0,038$). Sin significación estadística, se observa que el peso al nacer tiene una tendencia a ser menor y que el porcentaje de historia personal de asma es un 9,1% superior en el grupo con función pulmonar alterada.

Tabla 6.- Características perinatales e infancia (criterio 3 de la clasificación de función pulmonar).

	Normal (n = 113)	Alterada (n = 36)	p- valor	Total (n = 149)
Edad madre al nacer (años)	31,1 ± 4,7	33,4 ± 4,3	0,030	31,8 ± 4,7
Edad gestacional (semanas)	38,7 ± 2,5	38,7 ± 2,0	0,982	38,7 ± 2,3
Peso recién nacido (gramos)	3235 ± 556	3101 ± 635	0,347	3206 ± 573
Apgar 1	8,6 ± 0,8	8,7 ± 0,6	0,658	8,6 ± 0,8
Apgar 2	9,3 ± 0,7	9,2 ± 0,5	0,346	9,3 ± 0,6
Prematuridad (< 37 semanas)	14 (12,4)	5 (13,9)	0,780	19 (12,8)
Problemas respiratorios al nacer	1 (0,9)	-	1,000	1 (0,7)
Infecciones respiratorias con necesidad de ingreso hospitalario				
• Dos primeros años de vida	7 (6,2)	-	0,196	7 (4,7)
• A partir de los dos años de vida	7 (6,2)	3 (8,3)	0,705	10 (6,7)
Madre fumadora embarazo	4 (3,5)	5 (13,9)	0,038	9 (6,0)
Madre fumadora infancia	22 (19,5)	7 (19,4)	1,000	29 (19,5)
Padre fumador infancia	31 (27,4)	8 (22,2)	0,665	39 (26,2)
Historia personal de asma	18 (15,9)	9 (25,0)	0,223	27 (18,1)
Fuma usted actualmente	6 (5,3)	3 (8,3)	0,452	9 (6,0)
Ha fumado alguna vez	9 (8,0)	3 (8,3)	1,000	12 (8,1)

Aplicamos la regresión logística para explicar la probabilidad de padecer alteración en la función pulmonar introduciendo como posibles variables: “Edad de la madre al nacer”, “sexo del estudiante”, “Historia personal de asma”, “fuma actualmente” y “madre fumadora en el embarazo” y, utilizando el método de selección de variables Wald hacia atrás, se obtiene el modelo de la tabla 7. Las variables que quedan dentro del modelo son edad de la madre al nacer el estudiante y la situación de si la madre fue fumadora durante el embarazo. El área bajo la curva ROC (figura 3) de este modelo es 0,653 (p = 0,023 IC95% 0,525; 0,781). Según este modelo, por ejemplo, una madre a los 40 años y fumadora durante el embarazo tendría una probabilidad estimada del 93% de tener un recién nacido con función pulmonar alterada a los 18 años. Esta probabilidad descendería al 47% si la madre no fumara durante el embarazo. Si la madre, en vez de tener 40 años tuviera 30, la probabilidad de que su hijo presentara una función pulmonar alterada a los 18 años sería del 80% si fuma durante el embarazo y del 21% si no fumara.

Tabla 7.- Modelo de regresión logística para la probabilidad de presentar alteración en la función pulmonar (**criterio 3**).

	B	s.e.	Sig.	Odds ratio (OR)	I.C _{95%} para OR	
					Inferior	Superior
Madre fumadora embarazo	2,722	1,244	,029	15,205	1,328	174,046
Edad madre al nacer	,124	,056	,027	1,132	1,014	1,262
Constante	-5,068	1,853	,006	,006		

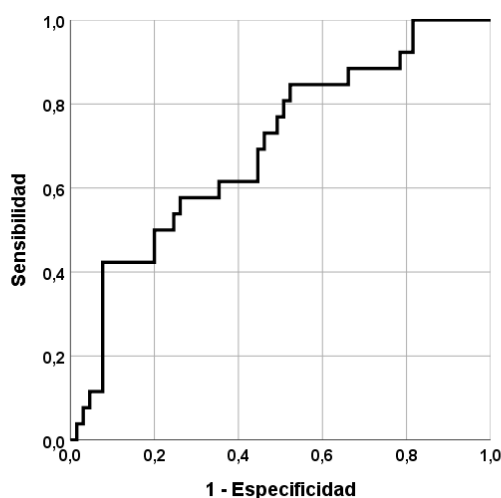


Figura 4.- Curva ROC para el modelo de predicción de padecer función pulmonar alterada en función de la edad de la madre al nacer y si fue fumadora durante el embarazo (**criterio 3**).

Se ha aplicado también un modelo de regresión logística para discriminar entre Alterada obstructiva frente al resto. En este último caso la única variable que entra en el modelo sería “Madre fumadora en el embarazo” (p-valor = 0,058).

Tabla 8.- Modelo de regresión logística para la probabilidad de presentar alteración obstructiva en la función pulmonar.

	B	s.e.	Sig.	Odds ratio (OR)	I.C _{95%} para OR	
					Inferior	Superior
Madre fumadora en el embarazo	1,872	,985	,058	6,500	,942	44,849
Constante	-2,277	,371	,000	,103		

Discusión

Los principales hallazgos de este trabajo fueron: 1) La prevalencia de alteraciones de la función pulmonar en estudiantes de primero de medicina de la ULL es del 13% (usando el LIN de la GLI <5% de la población) y del 24% (usando criterios clásicos y el LIN de la GLI <10% de la población); 2) La edad más avanzada de la madre al dar a luz y el hábito tabáquico materno durante el embarazo se han evidenciado como factores de riesgo asociados con una función pulmonar alterada; 3) Usando el LIN de la GLI <5% de la población se añade un tercer factor que es una baja puntuación del Test de Apgar a los 5 minutos de vida (Apgar 2). Con el LIN de la GLI < 5% también se observaron diferencias numéricas en los dos factores de riesgo previamente comentados, pero no alcanzaron significación estadística, probablemente, en relación con la disminución del tamaño muestral.

Aunque la importancia y conocimiento de los factores de riesgo para la alteración del desarrollo pulmonar ha crecido en los últimos años, existen pocos estudios que analicen su relación en el periodo del adulto joven, coincidiendo con el pico máximo de desarrollo pulmonar. Alvar y cols²⁶ analizan la función pulmonar de la población adulta joven procedente de las cohortes de población sana: Framingham (1.161 participantes), CARDIA (2.648 participantes) y GenIII (1.912 participantes) y observan una prevalencia de alteración de la función pulmonar similar a la nuestra (4-13%), entendida como un valor de FEV₁ inferior al 80% del predicho. No obstante, el promedio de edad de estas cohortes osciló entre 30 y 35 años.

La cohorte del Tucson, Children's Respiratory Study, ha realizado el seguimiento en población sana desde el nacimiento hasta la cuarta década de la vida y dispone de, al menos, dos espirometrías realizadas entre los 11 y 32 años. Han observado que un 9.3% de su cohorte presenta alteración de la función pulmonar (trayectoria descendida) desde la infancia hasta la edad de 32 años²⁷. Sin embargo, a pesar del seguimiento en el tiempo de la función pulmonar en diferentes cohortes de población sana, éste es intermitente en el tiempo y no existen datos claros sobre cómo los adultos jóvenes alcanzan el pico de desarrollo pulmonar y cómo se comportan durante los primeros años de la meseta tras el pico máximo de función pulmonar. Este último aspecto será uno de los objetivos futuros de este estudio (Proyecto Levante) con la repetición de los estudios espirométricos durante el 5º curso de medicina, después de transcurrir cuatro años desde este primer análisis.

La asociación entre el hábito tabáquico materno durante el embarazo como factor de riesgo de desarrollo pulmonar también han sido descrito en otros trabajos previos, como la experiencia multicéntrica europea de Svanes y cols.²³, siendo etiquetado por estos autores como uno de los cinco grandes "factores de desventaja pediátricos". Dratva J. y cols.²⁸ también confirman nuestros datos, observando la relación entre el nivel bajo de función pulmonar del adulto con haber nacido de una madre de mayor edad o fumadora. No obstante, el impacto de la edad materna sobre la función pulmonar del adulto no está aclarado en la literatura y así Gómez Real y cols., en una población adulta de más de 10.000 personas encontró una relación opuesta a la nuestra, detectando valores de función pulmonar más elevados en los adultos nacidos de madres de mayor edad²⁹. Son necesarios más estudios que investiguen la asociación de la edad materna y las características biológicas de su descendencia.

En nuestro conocimiento, la asociación detectada entre la función pulmonar alterada del estudiante, definida por los criterios más exigentes (LIN de la GLI <5%, inferior al 5% de la población sana), y los valores descendidos del Test de Apgar a los 5 minutos no ha sido descrito en la literatura. El Test de Apgar refleja la adaptación y vitalidad del recién nacido a su nacimiento tras considerar cinco dimensiones en el primer y quinto minuto de vida (aspecto, frecuencia cardiaca, reflejos presentes, tono muscular y esfuerzo respiratorio). Aunque se han

intentado correlacionar los valores del Test de Apgar con resultados a largo plazo, principalmente con el posible impacto en el desarrollo neurológico y cognitivo del niño, no ha sido explorada su implicación a nivel pulmonar.

En nuestro trabajo no se encontró asociación con otros factores de riesgo para la alteración del desarrollo pulmonar descritos en la literatura (prematuridad, hábito tabáquico de los padres en la infancia, infecciones respiratorias graves al nacimiento o durante la infancia o peso del recién nacido). Probablemente, estas discrepancias estén en relación con el pequeño tamaño muestral, ya que en algunos casos se observan importantes diferencias numéricas en consonancia con los estudios previos.

Son necesarios futuros estudios de estos potenciales factores de riesgo de desarrollo pulmonar haciendo énfasis en la detección más precoz a nivel antenatal, tal como sugieren nuestros resultados. Probablemente, un abordaje multidisciplinar con ginecólogos (importantes avances en las técnicas de imagen-ecografía), neumólogos pediatras y del adulto nos permitan mejorar la salud respiratoria. Además, la detección precoz de los niños con factores de riesgo para un desarrollo pulmonar anormal nos permitirá anticipar el diagnóstico y el manejo de enfermedades respiratorias de elevada prevalencia y morbilidad/mortalidad como es la EPOC o el asma, con un previsible beneficio sobre las mismas.

Fortalezas y debilidades del estudio

Entre las fortalezas de nuestro proyecto destaca la novedad de abordar un grupo etario poco estudiado en la literatura y en el que se han podido completar los antecedentes prenatales y pediátricos de cada estudiante gracias a su información directa y a su confirmación mediante la revisión de sus historias clínicas pediátricas y neonatales (neosoft) y los libros de registro de nacimiento en los paritorios de los dos hospitales principales de la provincia.

Es necesario también subrayar la buena representatividad de la población estudiada. Aunque puede parecer una población seleccionada, al tratarse de un primer curso de una universidad pública, permite el acceso a estudiantes de distintos estratos sociales que tienen una edad idónea para valorar su función pulmonar, al encontrarse en una etapa cercana o en el pico máximo de función

pulmonar. Además, es previsible una buena accesibilidad para el seguimiento longitudinal de la función pulmonar de los estudiantes durante el periodo que desarrollan su carrera de medicina. Finalmente, hay que destacar que todas las espirometrías fueron realizadas por el mismo personal de enfermería, especializado en pruebas funcionales respiratorias, reduciéndose de esta forma la posible variabilidad metodológica.

En cuanto a las limitaciones de nuestro proyecto se encuentran el pequeño tamaño muestral de estudiantes con función pulmonar alterada que no ha permitido obtener solidez en el análisis de algunas variables. Además, el porcentaje de alumnos reclutados ha sido inferior al esperado. Aunque paulatinamente va mejorando, globalmente, en los tres cursos de primero de medicina abordados (2018-2021), no ha superado el 50% de participación.

Conclusiones

En adultos jóvenes de 18 años matriculados en nuestra facultad de medicina, hemos observado una elevada prevalencia de alteración de su función pulmonar que oscila entre el 13-24% según los criterios de normalidad empleados. Los factores que se han asociado a una función pulmonar alterada en el adulto joven han sido principalmente prenatales: la edad materna en el momento del parto y el hábito tabáquico materno durante el embarazo; este último, potencialmente modificable.

Son necesarios futuros estudios que evalúen este grupo de edad y confirmen nuestros hallazgos. Creemos necesaria la reevaluación de los alumnos cuando alcancen su quinto curso (donde ya habrán completado su crecimiento somático y desarrollo pulmonar) para confirmar los resultados de este primer análisis transversal y valorar su comportamiento longitudinal.

Bibliografía

1. Herring MJ, Putney LF, Wyatt G, Finkbeiner WE, Hyde DM. Growth of alveoli during postnatal development in humans based on stereological estimation. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* [Internet]. 2014;307(4):L338-44. Available from: <http://dx.doi.org/10.1152/ajplung.00094.2014>
2. Narayanan M, Owers-Bradley J, Beardsmore CS, Mada M, Ball I, Garipov R, et al. Alveolarization continues during childhood and adolescence: new evidence from helium-3 magnetic resonance: New evidence from helium-3 magnetic resonance. *Am J Respir Crit Care Med* [Internet]. 2012;185(2):186–91. Available from: <http://dx.doi.org/10.1164/rccm.201107-1348OC>
3. 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* [Internet]. 2017;21:27–33. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.prrv.2016.08.005>
4. Grant T, Brigham EP, McCormack MC. Childhood origins of adult lung disease as opportunities for prevention. *J Allergy Clin Immunol Pract* [Internet]. 2020;8(3):849–58. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaip.2020.01.015>
5. van Nimwegen FA, Penders J, Stobberingh EE, Postma DS, Koppelman GH, Kerkhof M, et al. Mode and place of delivery, gastrointestinal microbiota, and their influence on asthma and atopy. *J Allergy Clin Immunol* [Internet]. 2011;128(5):948-55.e1-3. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2011.07.027>
6. Peters U, Dixon AE, Forno E. Obesity and asthma. *J Allergy Clin Immunol* [Internet]. 2018;141(4):1169–79. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2018.02.004>
7. Tai A, Tran H, Roberts M, Clarke N, Wilson J, Robertson CF. The association between childhood asthma and adult chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* [Internet]. 2014;69(9):805–10. Available from: <http://dx.doi.org/10.1136/thoraxjnl-2013-204815>

8. Martinez FD. Early-life origins of chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* [Internet]. 2016;375(9):871–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMra1603287>
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* [Internet]. 2018;73(2):167–73. Available from: <http://dx.doi.org/10.1136/thoraxjnl-2017-210149>
10. Soriano JB, Abajobir AA, Abate KH, Abera SF, Agrawal A, Ahmed MB, et al. Global, regional, and national deaths, prevalence, disability-adjusted life years, and years lived with disability for chronic obstructive pulmonary disease and asthma, 1990–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet Respir Med* [Internet]. 2017;5(9):691–706. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/s2213-2600\(17\)30293-x](http://dx.doi.org/10.1016/s2213-2600(17)30293-x)
11. Lozano R, Naghavi M, Foreman K, Lim S, Shibuya K, Aboyans V, et al. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet* [Internet]. 2012;380(9859):2095–128. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)61728-0](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(12)61728-0)
12. Soriano JB, Alfageme I, Miravittles M, de Lucas P, Soler-Cataluña JJ, García-Río F, et al. Prevalence and determinants of COPD in Spain: EPISCAN II. *Arch Bronconeumol* [Internet]. 2021;57(1):61–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.arbres.2020.07.024>
13. Salvi SS, Barnes PJ. Chronic obstructive pulmonary disease in non-smokers. *Lancet* [Internet]. 2009;374(9691):733–43. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)61303-9](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(09)61303-9)
14. Barnes PJ. Chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* [Internet]. 2000;343(4):269–80. Available from: <http://dx.doi.org/10.1056/nejm200007273430407>
15. Taraseviciene-Stewart L, Douglas IS, Nana-Sinkam PS, Lee JD, Tuder RM, Nicolls MR, et al. Is alveolar destruction and emphysema in chronic obstructive pulmonary disease an immune disease? *Proc Am Thorac Soc*

- [Internet]. 2006;3(8):687–90. Available from: <http://dx.doi.org/10.1513/pats.200605-105SF>
- 16.** Coxson HO, Chan IHT, Mayo JR, Hlynsky J, Nakano Y, Birmingham CL. Early emphysema in patients with anorexia nervosa. *Am J Respir Crit Care Med* [Internet]. 2004;170(7):748–52. Available from: <http://dx.doi.org/10.1164/rccm.200405-651OC>
- 17.** Sharafkhaneh A, Hanania NA, Kim V. Pathogenesis of emphysema: From the bench to the bedside. *Proc Am Thorac Soc* [Internet]. 2008;5(4):475–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1513/pats.200708-126et>
- 18.** Hogg JC. Pathophysiology of airflow limitation in chronic obstructive pulmonary disease. *Lancet* [Internet]. 2004;364(9435):709–21. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(04\)16900-6](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(04)16900-6)
- 19.** Hobbs BD, COPDGene Investigators, de Jong K, Lamontagne M, Bossé Y, Shrine N, et al. Genetic loci associated with chronic obstructive pulmonary disease overlap with loci for lung function and pulmonary fibrosis. *Nat Genet* [Internet]. 2017;49(3):426–32. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/ng.3752>
- 20.** Hurst JR, Vestbo J, Anzueto A, Locantore N, Müllerova H, Tal-Singer R, et al. Susceptibility to exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* [Internet]. 2010;363(12):1128–38. Available from: <http://dx.doi.org/10.1056/nejmoa0909883>
- 21.** Lange P, Celli B, Agustí A, Boje Jensen G, Divo M, Faner R, et al. Lung-function trajectories leading to chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* [Internet]. 2015;373(2):111–22. Available from: <http://dx.doi.org/10.1056/nejmoa1411532>
- 22.** Cooper BG, Stocks J, Hall GL, Culver B, Steenbruggen I, Carter KW, et al. The Global Lung Function Initiative (GLI) Network: bringing the world's respiratory reference values together. *Breathe (Sheff)* [Internet]. 2017;13(3):e56–64. Available from: <http://dx.doi.org/10.1183/20734735.012717>

- 23.** Svanes C, Sunyer J, Plana E, Dharmage S, Heinrich J, Jarvis D, et al. Early life origins of chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* [Internet]. 2010;65(1):14–20. Available from: <http://dx.doi.org/10.1136/thx.2008.112136>
- 24.** Bush A. Lung development and aging. *Ann Am Thorac Soc* [Internet]. 2016;13(Supplement_5):S438–46. Available from: <http://dx.doi.org/10.1513/annalsats.201602-112aw>
- 25.** Quanjer PH, Steenbruggen I, van den Berg JW. Diagnosis of airways obstruction should be based on symptoms and an FEV1/FVC ratio below the lower limit of normal. *BMJ* [Internet]. 2016;352:i397. Available from: <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.i397>
- 26.** 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* [Internet]. 2017;5(12):935–45. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/s2213-2600\(17\)30434-4](http://dx.doi.org/10.1016/s2213-2600(17)30434-4)
- 27.** Berry CE, Billheimer D, Jenkins IC, Lu ZJ, Stern DA, Gerald LB, et al. A distinct low lung function trajectory from childhood to the fourth decade of life. *Am J Respir Crit Care Med* [Internet]. 2016;194(5):607–12. Available from: <http://dx.doi.org/10.1164/rccm.201604-0753OC>
- 28.** Dratva J, Zemp E, Dharmage SC, Accordini S, Burdet L, Gislason T, et al. Early life origins of lung ageing: Early life exposures and lung function decline in adulthood in two European cohorts aged 28-73 years. *PLoS One* [Internet]. 2016;11(1):e0145127. Available from: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0145127>
- 29.** Gómez Real F, Burgess JA, Villani S, Dratva J, Heinrich J, Janson C, et al. Maternal age at delivery, lung function and asthma in offspring: a population-based survey. *Eur Respir J* [Internet]. 2018;51(6):1601611. Available from: <http://dx.doi.org/10.1183/13993003.01611-2016>

Bibliografía de imágenes

A0.- Agustí A, Celli B. Natural history of COPD: gaps and opportunities. ERJ Open Res. 2017;3(4):00117-2017. Published 2017 Dec 14. doi:10.1183/23120541.00117-2017

A1.- Agustí A, Hogg JC. Update on the Pathogenesis of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. N Engl J Med. 2019;381(13):1248-1256. doi:10.1056/NEJMra1900475

Qué he aprendido con este trabajo de fin de grado

En la realización de este TFG he aprendido bastantes cosas, aunque resaltaría dos en concreto. En primer lugar, la dificultad de un estudio de investigación. Realizar un estudio es profundamente complejo: desde una revisión exhaustiva de la bibliografía hasta la puesta en marcha de un estudio ya planeado, pasando por el trabajo de campo y terminando por la estadística; todas las partes requieren un mimo y una metodología precisa que permita unos resultados fiables.

Pero la parte más importante, al menos para mí, es descubrir que no es imposible: no es inviable iniciarse en la investigación, no es una meta utópica inalcanzable, sino una actividad emocionante. Sí, requiere de mucho trabajo, esfuerzo y tiempo; pero no está tan lejos ni es tan irrealizable como lo parece desde la oscura esquina del desconocimiento. Y es que, en la ciencia, son chispas de luz como esta las que pueden iluminar el resto del camino hacia el mundo de la investigación y, por supuesto, del progreso. Al fin y al cabo, sin investigación no hay medicina.