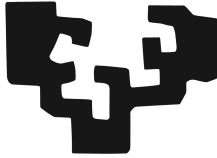


eman ta zabal zazu



Universidad del País Vasco Euskal Herriko
Unibertsitatea

Universidad del País Vasco/ Euskal Herriko Unibertsitatea

Facultad de Medicina y Enfermería

Departamento de Pediatría

**DESARROLLO DE LA FUNCIÓN
PULMONAR EN LACTANTES
PRETÉRMINOS SANOS DURANTE
LOS PRIMEROS SEIS AÑOS DE VIDA**

TESIS DOCTORAL
Laura Camats Marsol
(Julio 2022)

A mi familia,
por su apoyo constante que me ha hecho seguir
adelante y su confianza ciega que me ha
permitido creer que podía.

AGRADECIMIENTOS

A la doctora y profesora Olaia Sardón Prado, directora de esta tesis y mi guía durante todo el camino. Por todo lo que he aprendido con ella, sus conocimientos en neumología pediátrica, el rigor científico, las ganas, la fuerza y la motivación que me ha infundido para no rendirme nunca y seguir adelante en los momentos más difíciles. Esta tesis no habría sido posible sin ella, por eso, mi más sincero agradecimiento.

Por supuesto al doctor Antonio Moreno Galdó, director también de esta tesis, que con su experiencia se ha esforzado en mejorar este trabajo enseñándome a ser rigurosa y a buscar la perfección.

A mi tutor, el doctor Luis Bujanda, por estar siempre disponible para ayudarme en lo necesario.

A la doctora Inés de Mir Mesa, que ha trabajado a contrarreloj para seguir con el proyecto.

A los doctores Korta, Corcuera, de Mir Mesa, Rovira e Iglesias, que no han dudado en facilitarme el trabajo siempre que ha sido posible.

A las enfermeras Amaia Lorea, Arantxa Zugasti y a la auxiliar Lorea Otero, miembros de la Sección de Neumología del Servicio de Pediatría del Hospital Universitario Donostia, que me han enseñado tanto, han estado presentes en mi aprendizaje y nunca me han negado la ayuda que desde luego necesitaba.

A los niños que han participado en el estudio y por supuesto a sus padres, que han confiado en mí para la finalización de este estudio y han prestado su tiempo para hacer de este proyecto una realidad.

A mis compañeras y amigas, Ainhoa Igarzabal, Rocío García, Amaia Kortabarria, Amaia Armenteros y Catalina Galán, que siempre han estado allí, animándome para poder llegar a la meta.

A mi tutora de residencia, la doctora Erika Rezola, que me ha apoyado desde el principio esforzándose para que creyera en mí y pudiera llegar aquí.

A mi familia, porque si hay personas que nunca te dejan son ellos, un amor incondicional que nunca podré agradecer lo suficiente.

A Iván, quien nunca ha dudado de mi capacidad consiguiendo que me sintiera orgullosa a cada paso y más segura de mi misma.

ÍNDICE GENERAL

1. INTRODUCCIÓN	18
1.1. Prematuridad	19
1.1.1. Conceptos	19
1.1.2. Epidemiología de la prematuridad.....	20
1.1.3. Factores de riesgo para el parto prematuro	21
1.1.4. Desarrollo pulmonar y enfermedad pulmonar del prematuro.....	23
1.1.5. Morbilidad y mortalidad	25
1.1.5.1. Morbilidad respiratoria	28
1.1.5.1.1. Displasia broncopulmonar	28
1.1.5.2. Morbilidad respiratoria tardía.....	31
1.1.5.2.1. Bronquiolitis	31
1.1.5.2.2. Bronquitis recurrentes y asma	32
1.2. Evolución de la función pulmonar y prematuridad.....	35
1.2.1. Importancia de la longitud en el desarrollo de la función pulmonar	37
1.2.2. Estudio de la función pulmonar en preescolares.....	38
1.2.2.1. Espirometría forzada	39
1.2.2.2. Medición de resistencias pulmonares	41
1.2.2.2.1. Resistencia específica de la vía aérea medida mediante pletismografía.....	41
1.2.2.2.2. Oscilometría de impulsos.....	42
1.2.2.2.3. Resistencias por interrupción	42
1.2.2.3. Lavado de gas inerte mediante respiraciones múltiples.....	43
1.2.2.4. Prueba broncodilatadora.....	44
1.2.2.5. Pruebas de broncoprovocación inespecífica.....	45
1.3. Línea de Investigación relacionada con el Proyecto de Investigación	46
2. JUSTIFICACIÓN.....	51
3. OBJETIVOS	53
3.1. Objetivo principal.....	54
3.2. Objetivos secundarios	54
4. MATERIAL Y MÉTODOS	55
4.1. Diseño del estudio.....	56
4.2. Ámbito.....	56

4.3. Selección de la población a estudio	56
4.3.1. Criterios de inclusión	57
4.3.2. Criterios de exclusión.....	58
4.3.3. Modo de inclusión.....	58
4.4. Protocolo de estudio	59
4.4.1. Cuestionario historia clínica	60
4.4.2. Pruebas de función pulmonar	61
4.4.2.1. Espirometría forzada.....	62
4.4.2.2. Medición de la resistencia específica de la vía aérea mediante pletismografía.....	64
4.4.2.3. Prueba broncodilatadora.....	65
4.4.3. Variables del estudio	65
4.5. Tamaño muestral.....	66
4.6. Análisis estadístico	66
4.7. Confidencialidad	67
5. RESULTADOS	68
5.1. Población de estudio	69
5.2. Datos perinatales.....	70
5.3. Datos postnatales	71
5.3.1. Factores de riesgo para el desarrollo de problemas respiratorios	71
5.4. Morbilidad respiratoria	74
5.5. Estudios de función pulmonar.....	77
5.5.1. Espirometría forzada.....	77
5.5.1.1. Influencia de las diferentes variables en la función pulmonar.....	81
5.5.2. Estudio de resistencias mediante pletismografía	84
6. DISCUSIÓN	87
6.1. Datos de participación.....	88
6.2. Morbilidad respiratoria tardía.....	88
6.3. Función pulmonar	91
6.4. Atopia y otros factores de riesgo	93
6.5. Limitaciones.....	93
7. CONCLUSIONES	95
8. ANEXOS	97

8.1. Anexo 1. Hoja informativa	98
8.2. Anexo 2. Consentimiento informado	101
8.3. Anexo 3. Cuestionario.....	102
8.4. Anexo 4. Hoja de recogida de datos.....	104
9. BIBLIOGRAFÍA.....	109

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Distribución por edad y sexo de los participantes.....	70
Tabla 2. Distribución por edades y sexo de los grupos de nacidos prematuros y nacidos a términos en las tres pruebas realizadas.....	70
Tabla 3. Antecedentes personales de los pacientes incluidos en el estudio.	71
Tabla 4. Hábito tabáquico de las madres.....	72
Tabla 5. Hábito tabáquico de los padres.....	72
Tabla 6. Número de cigarrillos/día fumados por la madre el año anterior a la visita.	73
Tabla 7. Número de cigarrillos/día fumados por el padre el año anterior a la visita.	74
Tabla 8. Frecuencia de bronquitis aguda y bronquitis recurrentes en los dos grupos de estudio a los 4, 5 y 6 años.....	75
Tabla 9. Frecuencia de episodios de neumonía adquirida en la comunidad en los dos grupos de estudio a los 4, 5 y 6 años.....	75
Tabla 10. Frecuencia de hospitalizaciones por infección respiratoria en los dos grupos de estudio a los 4, 5 y 6 años	76
Tabla 11. Toma de fármacos por patología respiratorias en el año previo a la realización de la prueba.....	76
Tabla 12. Tipo de tratamiento farmacológico administrado por patologías respiratorias en el año previo a la realización de la prueba	77
Tabla 13. Calidad de las espirometrías realizadas en ambos grupos tanto de forma basal como tras la administración de un broncodilatador.	78
Tabla 14. Parámetros de espirometría forzada en la visita de los 4 años.....	79
Tabla 15. Parámetros de espirometría forzada en la visita de los 5 años.....	80
Tabla 16. Parámetros de espirometría forzada en la visita de los 6 años.....	81
Tabla 17. Análisis multivariante de la relación entre los parámetros de función pulmonar (variable dependiente, FVC, FEV _{0,75} , MMEF) y los diferentes antecedentes de los participantes en la visita de los 4 años.....	82
Tabla 18. Análisis multivariante de la relación entre los parámetros de función pulmonar (variable dependiente, FVC, FEV _{0,75} , MMEF) y los diferentes antecedentes de los participantes en la visita de los 5 años.....	83

Tabla 19. Análisis multivariante de la relación entre los parámetros de función pulmonar (variable dependiente, FVC, FEV _{0,75} , MMEF) y los diferentes antecedentes de los participantes en la visita de los 6 años.....	84
Tabla 20. Calidad del estudio mediante pletismografía de la resistencia específica, realizado en ambos grupos tanto de forma basal como tras la administración de un broncodilatador.....	85
Tabla 21. Determinación de resistencias específicas mediante pletismografía en la visita de los 4 años.....	86
Tabla 22. Determinación de resistencias específicas mediante pletismografía en la visita de los 5 años.....	86
Tabla 23. Determinación de resistencias específicas mediante pletismografía en la visita de los 6 años.....	86

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Diagrama de flujo de pacientes. Selección de la población de estudio y cronología.....	57
Figura 2. Protocolo de estudio. Cronología.....	59
Figura 3. Protocolo de estudio. Pruebas de función pulmonar	63
Figura 4. Diagrama del estudio	69

GLOSARIO GENERAL DE ACRÓNIMOS Y ABREVIATURAS

OMS: *Organización Mundial de la Salud*

SG: semanas de gestación

EG: edad gestacional

EEUU: Estados Unidos

FIV: fecundación in vitro

EMH: enfermedad de membrana hialina

DBP: displasia broncopulmonar

GEN-VN: *Grupo de Estudios Neonatales Vaco-Navarro*

CAV: Comunidad Autónoma Vasca

HUD: Hospital Universitario Donostia

INE: Instituto Nacional de Estadística

VM: ventilación mecánica

CPAP: presión positiva continua en las vías respiratorias

NICHD: *National Institute of Child Health and Human Development*

GEIDIS: *Grupo Español de Investigación en Displasia Broncopulmonar*

FEF: flujo espirado forzado

VR: volumen residual

TLC: capacidad pulmonar total (total lung capacity)

VRS: virus respiratorio sincitial

V'maxFRC: flujo espiratorio máximo de la capacidad funcional residual

FRC: capacidad residual funcional

FVC: capacidad vital forzada

FR: frecuencia respiratoria

FEV_{0,5}/FVC: porcentaje de FVC que se espira en 0,75 segundos

ATS/ERS: *American Thoracic Society/ European Respiratory Society*

GLI 2021: *Global Lung Function Initiative*

BTPS: body temperature and barometric pressure at water vapour saturation conditions

UK: United Kingdom

sRaw: resistencia específica de la vía aérea

FEV₁: volumen espiratorio forzado en el primer segundo

VBE: volumen extrapolado

FEV_{0.5}: volumen espiratorio forzado en el primer medio segundo

FEV_{0.75}: volumen espiratorio forzado en los primeros 0,75 segundos

Raw: resistencia de las vías aéreas

sRtot: resistencia específica total de la vía aérea

sReff: resistencia específica efectiva de la vía aérea

FOT: técnica de oscilación forzada

Rrs: resistencia mecánica del sistema respiratorio

IOS: oscilometría de impulsos

Zrs: impedancia del sistema respiratorio

Xrs: reactancia imaginaria del sistema respiratorio

Rint: resistencia mediante interrupción

LCI: lung clear index (índice de aclaramiento pulmonar)

PBD: prueba broncodilatadora

BD: broncodilatador

SABA: agonista β 2 adrenérgico de acción corta

sGaw: conductancia específica de las vías aéreas

HRB: hiperrespuesta bronquial

NAC: neumonía adquirida en la comunidad

hMPV: *metaneumovirus humano*

Crs: complianza del sistema respiratorio

FEF₂₅₋₇₅: flujo espiratorio forzado entre el 25 y el 75% de la capacidad vital forzada

HUVH: Hospital Universitari Vall d'Hebrón

HCUVA: Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca

RTC: compresión torácica rápida a volumen corriente

RVRTC: compresión torácica rápida con hiperinsuflación previa

FEF₅₀: flujo espirado forzado al 50% de la FVC

FEF₇₅: flujo espirado forzado al 75% de la FVC

PEF: flujo espiratorio máximo durante maniobra de FVC

ΔV_{box} : cambio de volumen de la pletismografía

tPTEF/tE: proporción de tiempo necesaria para alcanzar el pico flujo espiratorio máximo respecto al tiempo espiratorio total

CEIC: Comités de Ética y de Investigación Clínica

AEMPS: Asociación Española de Medicamentos y Productos Sanitarios

GLOSARIO DE TÉRMINOS ESTADÍSTICOS

p: significación estadística

SD: desviación estándar

Chi²: prueba de chi cuadrado

R²: coeficiente de determinación

1. INTRODUCCIÓN

1.1. Prematuridad

1.1.1. Conceptos

La Organización mundial de la Salud (OMS)(1,2) define el nacimiento prematuro como aquel que se produce antes de las 37 semanas de gestación (SG) o antes de los 259 días de gestación.

Los recién nacidos pretérminos se clasifican en diferentes subgrupos según la edad gestacional: extremadamente prematuros (< 28 SG), muy prematuros (28-31+6 SG), prematuros moderados (32-33+6 SG) y prematuros tardíos (34-36+6 SG)(1,3). La dificultad para conocer inequívocamente la edad gestacional (EG) justificó el uso del peso al nacimiento como parámetro de referencia para, de esta forma, clasificar al neonato como: bajo peso al nacimiento (< 2.500 gramos), muy bajo peso al nacimiento (<1.500 gramos) y extremado bajo peso al nacimiento (< 1.000 gramos). Al establecer la relación entre los parámetros de peso y EG, podemos subdividir a este grupo poblacional en: prematuros de peso elevado, peso adecuado y bajo peso para su EG, situación que condicionará la morbilidad postnatal(4,5).

El parto prematuro puede ser espontáneo debido al inicio de trabajo de parto y/o a la rotura prematura de membranas, o bien puede ser iniciado por el obstetra, ya sea por la necesidad de una cesárea o bien por inducción del trabajo de parto(6). Las indicaciones más comunes para inducir un parto o realizar una cesárea previo a la fecha de parto, incluyen entidades como la preeclampsia, la eclampsia, el desprendimiento de placenta, la placenta previa, la restricción del crecimiento intrauterino o el sufrimiento fetal(7). Aunque en la literatura se pueden encontrar datos referentes a la proporción de partos espontáneos (70%) versus iniciados por el obstetra (30%), la realidad es que el porcentaje de partos prematuros iniciados por el obstetra varía entre la región y el país estudiado(6,8,9).

1.1.2. Epidemiología de la prematuridad

Según la OMS(1,2), cada año se estima que se producen 15 millones de nacimientos pretérmino. En 2018, se ha reportado una media global de partos pretérmino del 11,1%, oscilando entre un 5% en el norte de Europa y un 18% en África Subsahariana, según datos reportados en 184 países. Además, también se ha objetivado que la tasa de nacimientos pretérmino ha aumentado en los últimos años en la mayoría de los países industrializados. Esto se ha producido a pesar de los avances en el conocimiento de los factores de riesgo y de los mecanismos relacionados con el trabajo de parto pretérmino, así como de la introducción de muchas intervenciones destinadas a la reducción de este tipo de partos(4,6,9).

Más del 60% de los nacimientos prematuros ocurren en África y el sur de Asia, pero el parto prematuro es verdaderamente un problema mundial. En los países con renta per cápita más baja, el 12% de los bebés son prematuros, en comparación con el 9% en los países con renta per cápita más alta, siendo en éstos, las familias más pobres las más afectadas(1).

Es cierto que existen diversos factores de riesgo que favorecen la prematuridad, pero en estos países es incluso esperable el parto pretérmino en mujeres con embarazos de bajo riesgo, como se demostró en el estudio multicéntrico llevado a cabo por la OMS en el que se estudiaron mediante ecografía los embarazos de bajo riesgo en mujeres adecuadamente nutridas, observando un porcentaje de prematuridad del 3,6% en Alemania y un 14,7% en Egipto(10). Así mismo, el estudio INTERGROWTH(11), multicéntrico y longitudinal que estudió 4.321 embarazos de bajo riesgo, también se objetivó un porcentaje de partos pretérmino del 5%.

En nuestro medio, el aumento de las tasas de prematuridad ha afectado también a la comunidad autónoma vasca (CAV). Así, la tasa de recién nacidos menores de 32 semanas varió entre el año 2000 y 2009, pasando del 1,1% al 1,4%, y la tasa de recién nacidos de muy bajo peso (<1.500g) del 0,9% al 1,15%(12). En el Hospital Universitario Donostia (HUD), el porcentaje de prematuridad en el 2020 fue de 7,22%. Respecto a la EG, dentro del grupo de prematuros, un 8,29% fueron < 28 SG, un 9,12% entre 28 y 31+6 SG, un 10,78% entre 32 y 33+6 SG, y un 71,78% entre 34 y 36+6 SG. Respecto al peso al nacimiento, del total de nacidos vivos, un

7,8% tenía bajo peso; de éstos, un 0,06% pesó < 500 g, un 0,42% entre 500 y 999 g, un 0,72% entre 1.000 y 1.499 g, un 1,40% entre 1.500 y 1.999 g y por último, un 5,21% entre 2.000 y 2.499g. En 2021, el porcentaje de prematuridad fue de 7,15%. Respecto a la EG, dentro del grupo de prematuros, un 6,08% fueron < 28 SG, un 6,52% tenían entre 28 y 31+6 SG, un 9,56% entre 32 y 33+6 SG, y un 77,82% entre 34 y 36+6 SG. Si se clasifica según el peso al nacimiento, respecto el total de nacidos vivos, alrededor de un 7% tenían bajo peso. Un 0,06% pesó < 500 g, un 0,40% entre 500 y 999g, un 0,52% entre 1.000 y 1.499g, un 1,39% entre 1.500 y 1.999g, y por último, un 4,88% pesó entre 2.000 y 2.499g.

A nivel estatal, considerando los estudios previamente comentados, los datos son parecidos a los objetivados en otros países con renta per cápita similar. Según datos del Instituto Nacional de Estadística (INE)(13,14), en 2018 hubo un 6,5% de nacimientos pretérminos (un 0,27% <28 SG, un 0,67% entre 28 y 31+6 SG y el resto, un 5,56% entre 32 y 36+6 SG), de los cuales, un 13,8% pesaron menos de 1500 g. Este porcentaje disminuye ligeramente a un 11,3% si se compara el total de prematuros ofrecido por la INE con los que pesaron menos de 1500g según el informe SEN1500 de 2018(15). En 2020, la INE(16,17) informó que, del total de nacimientos, un 5,1% fueron prematuros (un 0,2% < 28 SG, un 0,6% entre 28 y 31+6 SG y el resto, un 5% entre 32 y 36+6 SG), de los cuales, un 13,5% pesaron menos de 1.500 g.

1.1.3. Factores de riesgo para el parto prematuro

El aumento de incidencia del parto prematuro en los últimos años se ha relacionado con múltiples factores de riesgo que se describen a continuación.

Existe una significativa disparidad racial y étnica en relación con la prematuridad. En este sentido, la raza negra es un factor de riesgo claramente establecido. Un estudio realizado en Estados Unidos (EEUU) observa que las tasas de parto prematuro son un 48% más frecuentes entre mujeres negras no hispanas en comparación con mujeres de otros grupos raciales(18). Según la publicación en 2018 del *National Center for Health Statistics* de EEUU(19), los hijos nacidos de madres negras no hispanas tenían más probabilidades de nacer prematuros

(14,13% en comparación con 9,09% para madres blancas no hispanas y 9,73% para madres hispanas). En Estados Unidos y Reino Unido, las mujeres de raza negra, afroamericanas y afrocaribeñas, tienen mayor riesgo de parto prematuro (entre un 16% y un 18% en las mujeres negras en comparación con un 5-9% en las mujeres blancas)(6). Otra revisión sistemática evaluó la asociación entre los grupos étnicos y el parto prematuro e informó de una asociación significativa para la etnia negra, sin encontrar asociaciones significativas en mujeres asiáticas, hispanas o caucásicas(20). Algunos estudios han considerado variaciones genéticas subyacentes que pueden contribuir a otras disparidades raciales en el nacimiento prematuro(21,22); tanto el alelo TNF-2 del gen de necrosis tumoral alfa y el gen *SERPINH1* son genes asociados al parto prematuro en afroamericanos, aunque se requieren más estudios poblacionales para realizar dicha afirmación(21,22).

Un metaanálisis de estudios de cohortes encontró que las mujeres nulíparas menores de 18 años tenían mayor riesgo de parto prematuro de cualquier edad gestacional(23). En esta línea, otros estudios han subrayado que la nuliparidad materna aislada es también un factor de riesgo para el parto prematuro, así como el hecho de haber tenido un parto prematuro en un embarazo previo o cuando existe un intervalo menor a 12 meses entre embarazos(24–26). Por otro lado, también se ha demostrado en diferentes estudios que el riesgo de prematuridad aumenta con la edad, encontrando una asociación significativa a partir de los 40 años de edad(9,27,28). El sexo masculino es también un factor de riesgo(24).

Varios tipos de infecciones se han relacionado con el parto prematuro. Es el caso de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), la vaginosis bacteriana, la infección por *Clamidia trachomatis*, la corioamnionitis, la hepatitis C, el paludismo, la sífilis y las infecciones del tracto urinario, en particular la pielonefritis(29–36).

Desde un punto de vista obstétrico, la longitud cervical corta (medida por ecografía transvaginal) se asocia con el nacimiento prematuro, siendo mayor el riesgo cuanto más corta sea la longitud cervical(37,38), así como la insuficiencia cervical(39). Afecciones placentarias, uterinas o fetales como el desprendimiento de placenta, la placenta previa, el polihidramnios, las anomalías uterinas, el

leiomioma y las malformaciones fetales, también se han asociado con el nacimiento prematuro(40–45).

Otras afecciones maternas que complican el embarazo y que están asociadas con el parto prematuro incluyen la preeclampsia, la diabetes pregestacional y gestacional, la anemia materna, la obesidad, la baja estatura y los niveles de vitamina D bajos (23,24,37,46–49).

Los embarazos únicos o múltiples conseguidos mediante técnicas de fertilización in vitro (FIV) generan un riesgo independiente de parto prematuro respecto a los concebidos espontáneamente(9,40,41), remarcando algunos estudios un mayor riesgo en las gestaciones múltiples(28).

Existe un debate sobre si la cesárea previa aumenta el riesgo de parto prematuro o no. En este sentido, aunque distintas revisiones sistemáticas han descrito asociaciones modestas, no pudieron ajustar todos los factores de confusión existentes(50,51).

Otros factores de riesgo para el parto prematuro son: la contaminación del aire exterior(52,53), el tabaquismo materno durante el embarazo, el consumo de alcohol, cannabis o cocaína durante el embarazo(54–56), las desventajas socioeconómicas y eventos perturbadores en la vida que afectan a la mujer embarazada, así como la violencia en la pareja(57–59) o la baja educación materna(60).

1.1.4. Desarrollo pulmonar y enfermedad pulmonar del prematuro

Durante la fase embrionaria, el pulmón se desarrolla como una excrecencia de la pared ventral del endodermo del intestino anterior primitivo, formándose las estructuras proximales del árbol traqueobronquial. Las arterias pulmonares derivan de los sextos arcos aórticos y acompañan al desarrollo de las vías respiratorias.

La fase embrionaria es seguida por la etapa pseudoglandular, durante la cual continúa la ramificación de las vías respiratorias y los vasos sanguíneos. El bronquiolo terminal se forma al final de esta etapa, aproximadamente a las 17 SG.

Las estructuras acinares que se componen del bronquiolo respiratorio, los conductos alveolares y los alvéolos primitivos se forman durante la etapa canalicular, que se completa a las 27 SG.

Durante la fase sacular, las vías respiratorias periféricas aumentan, así como también lo hace la superficie de intercambio de gases y se inicia la producción de surfactante.

La fase alveolar, que comienza en la 36 SG, se caracteriza por el reconocimiento de los septos secundarios y la formación de los alvéolos definitivos.

El proceso de desarrollo continúa más allá del nacimiento, posiblemente completándose a los 2-3 años de vida(61,62). Es probable que las interrupciones de estos procesos conduzcan a una reducción del intercambio de gases, una reducción de la producción de surfactante, un retraso en la reabsorción del líquido al nacer y una mayor susceptibilidad de los pulmones a infecciones y otros procesos patológicos(63).

Es conocido que la deficiencia de surfactante y la inmadurez estructural del pulmón prematuro contribuye a la enfermedad de la membrana hialina (EMH) (antes conocida como síndrome del distrés respiratorio); lo cual se ve reflejado en la asociación entre la edad gestacional al momento del parto y la incidencia de EMH(64).

Dos estrategias utilizadas en medicina perinatal han contribuido drásticamente a reducir la incidencia y el impacto de la EMH. Una es la administración de corticoesteroides prenatales a mujeres con riesgo de parto prematuro, hecho que reduce el riesgo de EMH en su descendencia en aproximadamente un 50%(65); la otra es la administración de surfactante a los prematuros, la cual reduce la gravedad de EMH, la progresión de la enfermedad respiratoria y la incidencia de muerte(66,67).

El tratamiento con corticoesteroides en el período prenatal puede inducir cambios estructurales pulmonares con menor número de alveolos, aunque con mayor tamaño del habitual, y con paredes más delgadas. Aunque sus efectos son beneficiosos en el período neonatal inmediato, pueden tener consecuencias adversas a largo plazo, como ocurre en la displasia broncopulmonar (DBP).

Además, un metanálisis de tres ensayos controlados y aleatorizados, demostró que los corticoides prenatales eran efectivos para prevenir el distrés respiratorio transitorio del recién nacido y la mortalidad neonatal, pero no resultaban efectivos para reducir el riesgo de desarrollar enfermedad crónica pulmonar o DBP(65).

1.1.5. Morbilidad y mortalidad

Respecto a la mortalidad neonatal, a nivel global, la OMS(68) afirma que el número de muertes de recién nacidos en el mundo descendió desde 5 millones en 1990 hasta 2,4 millones en 2019. Concretamente, en 2019, el 47% de todas las muertes de menores de 5 años ocurrieron durante el periodo neonatal (aproximadamente un tercio el día mismo del nacimiento y cerca de tres cuartas partes en la primera semana de vida).

En EEUU, en 2018, la tasa de mortalidad infantil fue de 5,67 por cada 1.000 nacidos vivos. El grupo con la tasa más alta fue el de los menores de 28 SG (382,20), en los que fue 186 veces mayor que la de los recién nacidos a término (2,05)(69).

En España, según el INE(70), la tasa de mortalidad infantil neonatal fue del 2,74 el 2020, oscilando entre el 1,45 en Extremadura y el 3,59 en Ceuta, con una tasa de 2,57 en el País Vasco. En el informe SEN1500(15) se especifica que en 2018, del total de 2281 nacimientos de menores de 1.500g falleció el 12,3%. Si desgranamos este porcentaje según edades gestacionales, el 80,4% era menor de 28 SG, el 15,7% entre 28 y 31+6 SG, el 2,4% entre 32 y 33+6 SG, el 0,7% entre 34 y 36+6 SG y el 0,7% eran a término. según el peso al nacimiento, el 6,2% pesaban menos o igual a 500 g, el 74,9% entre 501 y 1.000 g y el 18,8% entre 1.001 y 1.500 g.

Centrándonos en el HUD, en 2020, el porcentaje de mortalidad entre los prematuros (n=241) fue de 2,9% (correspondiendo todos a EG inferiores a 29, excepto uno que nació con 40 semanas de EG). En 2021, el porcentaje de mortalidad entre los prematuros (n=230) fue del 1,74% (correspondiendo todos ellos a EG inferiores a 29 SG).

Respecto a los lactantes nacido a término, los nacidos pretérmino tienen un mayor riesgo de mortalidad, morbilidad y deterioro del desarrollo motor y cognitivo en la infancia. Se ha objetivado que en países con renta per cápita elevada, entre dos

tercios y tres cuartos de las muertes neonatales ocurren en el 6-11% de los prematuros.

Aunque son los nacidos antes de la semana 32 de gestación los que tienen un riesgo particularmente alto de resultados adversos, con tasas de mortalidad infantil entre el 10 y el 15%, y de parálisis cerebral entre el 5 y el 10%, los pretérminos moderados también se asocian con mayor morbilidad neonatal y durante la infancia; es decir, nacer prematuro predispone a un mayor riesgo de enfermedades crónicas y a mayor mortalidad infantil(9).

Se han observado diferencias también en la causa de la muerte de los neonatos según el país de nacimiento. En los países de renta alta, la mayoría de las muertes ocurren en recién nacidos pretérminos extremos debido a apneas, síndrome de distrés transitorio del recién nacido, enterocolitis necrotizante, hemorragia intraventricular, infecciones y asfixia perinatal. Sin embargo, en países de rentas medio-bajas, las muertes son frecuentes no sólo en prematuros extremos sino también en moderados, y se debe en general a infecciones neonatales, disregulación de la temperatura, nutrición inadecuada y síndrome de distrés transitorio del recién nacido(71).

La mayoría de los partos pretérminos, alrededor del 84%, ocurren después de las 32 SG(9), y se ha objetivado que su pronóstico, referido a la tasa de mortalidad, es similar al de los recién nacidos a término(4). La gran mayoría de los bebés nacidos en este rango de edad gestacional sobreviven en los países de renta alta, siendo menos afortunados aquellos nacidos en países de renta medio-baja. En los países de rentas altas, el 90% de los nacidos antes de los 28 semanas de edad gestacional sobrevive, frente a un 10% de supervivencia en los países de renta medio-baja(9).

Así mismo, se ha publicado que, para una misma edad gestacional, la supervivencia aumenta en aquellos prematuros que presenta un mayor peso al nacimiento. Según el estudio, en el grupo de los nacidos antes de las 29 SG, las niñas sobrevivían más y también los recién nacidos fruto de gestaciones únicas. Constató que la mayor tasa de supervivencia se producía entre las 25 y las 26 SG y que a las 30 SG las tasas de supervivencia fueron mayores del 90%, aumentando menos de un 1% por cada semana que se prolongaba la gestación(72).

En otro estudio realizado en Kenia, Zambia, Guatemala, India, Pakistán y Argentina, también se objetivó que los mayores ratios de mortalidad se producían en el grupo de nacidos antes de las 29 SG, aumentando considerablemente la supervivencia en los prematuros tardíos, siendo el ratio de mortalidad neonatal en Pakistán de 280/1000 y en Guatemala de 275/1000 para los menores de 29 SG, y en cambio de 60/1000 y 50/1000 respectivamente, para los nacidos entre las 33 y las 36 SG(73).

Según un estudio publicado en 2013 por el Grupo de Estudios Neonatales Vasco-Navarro (GEN-VN)(12), realizado en los recién nacidos de muy bajo peso de las cinco Unidades de Cuidados Intensivos Neonatales de la CAV y Navarra, de los 1.917 neonatos asistidos murieron un total de 397 (20,7%). De estos, 232 (12,1%) lo hicieron en los primeros 28 días de vida; 82 (4,3%) en las primeras 24 horas y 83 (4,3%) en la primera semana, concentrándose la mortalidad neonatal total y al alta en los recién nacidos muy inmaduros. A lo largo del periodo de estudio, la tasa bruta de mortalidad neonatal total, tardía y precoz se mantuvo más o menos constante; sin embargo, la mortalidad neonatal inmediata parecía mostrar una tendencia descendente. Si bien la mortalidad neonatal de los recién nacidos de muy bajo peso había disminuido durante el pasado siglo, ese descenso pareció que se había estancado a lo largo del periodo estudiado en los hospitales del GEN-VN al igual que había ocurrido en Europa y EEUU(74,75).

Los prematuros tienen un mayor número de complicaciones en los periodos neonatal inmediato y el perinatal, presentando por tanto, una mayor morbilidad respecto a los recién nacidos a término, fenómeno estrechamente relacionado con la edad gestacional al nacimiento(18). El parto prematuro se ha relacionado con desarrollos neurológicos más pobres, tasas más altas de ingresos hospitalarios, así como alteraciones del comportamiento, dificultades socioemocionales y de aprendizaje en la infancia(76). La morbilidad a corto plazo incluye afecciones respiratorias neonatales (síndrome de distrés transitorio del recién nacido y displasia broncopulmonar), enterocolitis necrotizante, sepsis, hipotermia, hipoglucemia, hiperbilirrubinemia, afecciones neurológicas (leucomalacia periventricular, hemorragia intraventricular y encefalopatía isquémica hipóxica), así como dificultades para alimentarse, problemas visuales y auditivos(76). La

morbilidad a largo plazo incluye la retinopatía de la prematuridad, alteraciones en el neurodesarrollo y parálisis cerebral(18).

En un estudio realizado en Estados Unidos se encontró que el riesgo de morbilidad neonatal mayor (hemorragia intraventricular grado III/IV, convulsiones, encefalopatía hipóxico-isquémica, enterocolitis necrotizante estadio II/III, displasia broncopulmonar e hipertensión pulmonar persistente) fue inferior al 5% en recién nacidos prematuros con edad gestacional superior a 32 semanas. En cambio, se encontró que la morbilidad neonatal menor (hipotensión que requiere tratamiento, hemorragia intraventricular grado I/II, enterocolitis necrotizante estadio I, síndrome de distrés respiratorio e hiperbilirrubinemia que requiere tratamiento) todavía ocurre en el 51% de los neonatos nacidos a las 34 semanas y en el 16% de los neonatos nacidos a las 36 semanas(77).

1.1.5.1. Morbilidad respiratoria

1.1.5.1.1. Displasia broncopulmonar

La DBP es una enfermedad pulmonar crónica que se desarrolla en lactantes prematuros y es la enfermedad pulmonar crónica más prevalente en aquellos prematuros que sobreviven a los 28 días de vida(78,79). Existen varias definiciones y/o consensos de la DBP(78,80–82). La definición clásica, establecida por el *National Institute of Child Health and Human Development* (NICHD) en el 2001(83), incluye como criterios para definir la DBP la necesidad de oxígeno suplementario durante ≥ 28 días, dependiendo la gravedad del grado de soporte respiratorio requerido al llegar a las 36 semanas de edad postmenstrual o en el momento del alta en los menores de 32 semanas de gestación, y a los 56 días de edad cronológica para los nacidos con 32 o más semanas de gestación. La gravedad se clasifica en leve, moderada o grave según la fracción inspirada de oxígeno o FiO_2 necesitada y/o de ventilación mecánica (VM) invasiva o no invasiva. Otra de las definiciones es la de Higgins et al.(84) de 2018, que es una actualización del consenso de 2001 de la NICHD que basa el diagnóstico de DBP en la evaluación realizada a las 36 semanas de edad gestacional corregida, y no tiene en cuenta el tiempo de oxigenoterapia requerido con anterioridad. Según las concentraciones

Introducción

de oxígeno utilizadas en el momento de la evaluación y el soporte respiratorio aplicado, incluidas las cánulas de alto flujo, establece tres grados de DBP, y sustituye los términos de leve, moderada y grave por los de grado 1, 2 y 3.

Un estudio multicéntrico realizado en EEUU por Jensen et al. en 2019 categoriza la gravedad de la DBP según la modalidad de soporte respiratorio administrado a las 36 semanas de vida o en el momento del alta domiciliaria (lo que ocurra primero), independientemente de la duración del soporte previo o del nivel actual de oxigenoterapia. La clasifican en grado 1: cánula nasal a flujo <2 litros/minuto; grado 2: cánula nasal a flujo >2 litros/minuto o ventilación no invasiva (presión positiva); y grado 3: ventilación mecánica invasiva(85).

Tomando en consideración los diferentes consensos, en 2020, un grupo español presentó en el Congreso de la Asociación Española de Pediatría los resultados de su estudio, que pretendía comparar la capacidad predictiva sobre la morbilidad respiratoria de estas tres clasificaciones, y su aplicabilidad en la práctica clínica, encontrando la clasificación de Higgins et al. como la que más encajaba en los diferentes supuestos clínicos y la que mejor predecía la morbilidad respiratoria(86).

A nivel fisiopatológico, la DBP se caracteriza por la detención del desarrollo alvéolo-capilar, traducida en menos alvéolos y más grandes, reduciéndose así la superficie total disponible para el intercambio de gases, permaneciendo las vías respiratorias sin gran afectación. Dicho de otra forma, en la DBP el problema no se debe tanto al daño pulmonar *per se*, sino a la detención del desarrollo pulmonar(87-89).

La instauración del tratamiento prenatal con corticoides, del surfactante en el periodo perinatal, así como el mejor manejo de la VM, provocaron una disminución muy significativa de la incidencia de la DBP en mayores de 1500 gramos. Sin embargo, la mayor supervivencia de niños muy inmaduros (menores de 26 SG y peso inferior a 1000 gramos) al nacimiento ha conducido a que la incidencia global haya permanecido igual e incluso haya aumentado, incrementándose claramente el riesgo de desarrollar esta enfermedad a medida que disminuyen el peso o la edad gestacional al nacer, realidad evidenciada en aquellos más prematuros(79). En contraste, en la CAV, el estudio llevado a cabo por el GEN-VN(12) en recién nacidos

de muy bajo peso, mostró que la DBP disminuyó de manera estadísticamente significativa durante el periodo estudiado (2001-2008) de un 15,5 % a un 11%.

Los lactantes prematuros, especialmente aquellos con DBP, presentan una mayor morbilidad respiratoria durante los primeros dos años de vida. Según Northway et al.(90), la DBP en la infancia se asocia con obstrucción e hiperreactividad de las vías respiratorias en la adolescencia y principios de la edad adulta. En la misma línea, Bhandari et al.(91) así como Carbonell et al.(92), encontraron que en niños afectados de DBP durante los primeros años de vida, aumentaba considerablemente la necesidad de tratamiento de mantenimiento e ingreso hospitalario debido a problemas respiratorios. El grupo español de investigación en DBP (GEIDIS), que ha trabajado con la definición de consenso de la NICHD de la DBP, expuso en su estudio que el factor de riesgo más importante asociado a la DBP tipo 2 y 3 era la duración de la VM, y que los pacientes con DBP tipo 3 que requirieron una $FiO_2 > 0.3$ a las 36 semanas de edad postmenstrual, tuvieron una mayor morbilidad durante la hospitalización y al alta, en comparación con aquellos que habían requerido CPAP nasal pero con $FiO_2 < 0.3$ (93).

La obstrucción de las vías respiratorias se constata por una disminución del flujo espirado forzado (FEF), un aumento de la reactividad de las vías respiratorias y un aumento del volumen residual (VR) con una capacidad pulmonar total (TLC) normal(94). Según Northway et al.(90), todas estas anomalías podían normalizarse durante los primeros 3 años de vida, excepto la alteración de FEF, que podía permanecer disminuida hasta la edad adulta. Según Bryan et al.(95), la distensibilidad pulmonar dinámica se reduce notablemente en los lactantes con DBP establecida, incluso en aquellos que ya no necesitan oxigenoterapia, debido al estrechamiento de las vías respiratorias pequeñas, fibrosis intersticial, edema y atelectasias. Incluso durante la primera semana tras el nacimiento, se puede ver una mayor resistencia de las vías respiratorias en recién nacidos prematuros en riesgo de padecer DBP(96).

1.1.5.2. Morbilidad respiratoria tardía

Varios estudios han destacado que los prematuros tienen una mayor incidencia de morbilidad respiratoria más allá del período neonatal (97–100). Moreno et al.(101), constataron la presencia de morbilidad respiratoria persistente durante los primeros 3 años de vida en prematuros moderados y tardíos, así como a pruebas de función pulmonar alteradas. Autores como Paranjothy et al.(102), mostraron en un estudio galés, que el riesgo de ingresos hospitalarios por problemas respiratorios disminuía con cada semana de gestación. Figueras-Aloy et al.(103), también concluyeron que en comparación con los bebés nacidos a término, los prematuros parecían tener tasas más altas de complicaciones, estancias hospitalarias más largas y mayor riesgo de ingresos en cuidados intensivos. En 2018, el estudio SPRING(104), que estudió una cohorte de prematuros moderados y tardíos, concluyó que el riesgo de presentar bronquitis recurrente (≥ 3 episodios al año) era mayor a los 2-3 años, y el de presentar bronquitis severa (definida como recurrente con al menos un ingreso hospitalario o haber precisado atención médica en > 3 ocasiones) a los 2-3 y 5 años de vida.

Las patologías respiratorias descritas con mayor frecuencia, dejando de lado la EMH y la DBP, son la bronquiolitis por Virus Respiratorio Sincitial (VRS), las sibilancias recurrentes y el asma.

1.1.5.2.1. Bronquiolitis

La bronquiolitis es la infección respiratoria aguda de vías respiratorias inferiores más frecuente en niños menores de un año. Se define como el primer episodio agudo de sibilancias en un niño menor de 24 meses y suele cursar con pródromos catarrales, tos, mucosidad nasal, disnea, uso de musculatura accesoria, polipnea y sibilantes(105). Está causada por virus y se caracteriza por inflamación aguda, edema y necrosis de las células epiteliales de los bronquios más pequeños, junto con hipersecreción de moco. El VRS es el virus detectado con más frecuencia en los niños con bronquiolitis, causando aproximadamente el 70-80% de estas. Pertenece a la familia *Paramyxoviridae*, del género *Pneumovirus* y su circulación es típicamente estacional, con un pico de máxima incidencia entre los meses de

noviembre y febrero. En 2015 se estimaron 33 millones de infecciones en el mundo y 3 millones de ingresos hospitalarios por este virus, siendo un 45% de los ingresados y fallecidos por éste, menores de 6 meses(106). Las infecciones por VRS afectan al 75% de los lactantes en su primer año de vida, con un pico de máxima incidencia entre los 2 y los 3 meses de edad. Aproximadamente el 2-3% de los niños con una primoinfección por VRS en los primeros 12 meses de vida requiere hospitalización y el 2-6% de ellos ingreso en Cuidados Intensivos. La mortalidad en niños previamente sanos, hospitalizados por bronquiolitis, es muy baja en los países industrializados (0- 1,5%), donde existe un fácil acceso a la ventilación mecánica y los cuidados intensivos(107).

Diversos estudios realizados en lactantes prematuros han mostrado un aumento de las tasas de hospitalización por bronquiolitis por VRS durante el primer año de vida(99). Otro estudio reciente, español, centrado en recién nacidos entre las 34 y las 36 SG, también mostró tasas de ingreso significativamente más altas por infección por VRS en este grupo, en comparación con la de lactantes nacidos a término(108).

1.1.5.2.2. Bronquitis recurrentes y asma

El asma es un síndrome que incluye diversos fenotipos clínicos que comparten manifestaciones clínicas similares, pero de etiologías probablemente diferentes. Clásicamente, se define como una enfermedad inflamatoria crónica de las vías respiratorias, donde participan distintas células y mediadores de la inflamación, condicionada en parte por factores genéticos, que cursa con hiperrespuesta bronquial y una obstrucción variable al flujo aéreo, total o parcialmente reversible, ya sea por la acción medicamentosa o espontáneamente(109).

Es la enfermedad crónica respiratoria más frecuente en la infancia, y conlleva episodios recurrentes de sibilancias, dificultad respiratoria y/o tos. Las referencias pediátricas en las guías sobre asma(109,110) subrayan que el diagnóstico es complejo en la edad preescolar dado que en menores de cinco años los síntomas son muy variables e inespecíficos y resulta difícil detectar la limitación del flujo aéreo o la inflamación de la vía aérea. Por ello, para realizar un

diagnóstico de asma durante la edad preescolar siempre deben excluirse primero otras enfermedades. Para clasificar adecuadamente a estos niños, se definieron hace años, diferentes fenotipos epidemiológicos de sibilantes, según los datos obtenidos a partir de una cohorte de Tucson(111): sibilantes precoces transitorios, sibilantes no atópicos y sibilantes persistentes atópicos. Pero posteriormente se han ido publicando otros modelos de clasificación, por ejemplo el basado en la cohorte de Bristol(112), que define 6 fenotipos, o en la de Manchester(113,114), que define 5 fenotipos, no considerándose ninguno de estos modelos de fenotipo, más válido que otro.

Últimamente, se está produciendo un acercamiento más multidimensional, basándose en un amplio rango de características que se asocian entre sí, más complejo y objetivo, que pueda ser validado entre poblaciones. Dada esta naturaleza multifactorial de las sibilancias recurrentes en general y en el grupo de los preescolares en particular, es altamente probable que los fenotipos descritos en la literatura sean los extremos de un amplio espectro(115).

Aunque no existe evidencia suficiente para demostrar que la fisiopatología de las sibilancias recurrentes de los preescolares sea similar a la del asma de los niños mayores y de los adultos, se acepta por algunos autores, en este grupo de edad, la utilización del término asma del preescolar(116).

Los recién nacidos muy prematuros con enfermedades pulmonares crónicas tienen un mayor riesgo de desarrollar asma en épocas posteriores de la vida(117). Aunque un estudio publicado en 2010 por Abe et al.(118) no mostró asociación entre el nacimiento prematuro y el asma, varios estudios han indicado lo contrario, encontrando un mayor riesgo de sibilancias y asma en la población pretérmino. Voge et al.(119) en 2017, reportaron tasas más altas de asma en bebés prematuros en comparación con recién nacidos a término, aunque concluyeron que la prematuridad tardía no fue un factor de riesgo independiente para el desarrollo de asma. Un estudio canadiense mostró que la población pretérmino tenía *odds ratio* significativamente más altas para desarrollar asma en edad escolar, en comparación con la población nacida a término(120). En un estudio realizado en Finlandia, concluyeron que los niños pretérmino tuvieron una mayor tasa de hospitalización por asma, en comparación con los niños nacidos a término (7,3%

frente a 4,8%)(121). Un estudio poblacional de niños chinos en Hong Kong también informó que los niños pretérmino tenían un mayor riesgo de hospitalización por asma(122). Morata et al.(123), concluyeron en su estudio que la prematuridad fue un factor de riesgo para desarrollar asma y para presentar un patrón espirométrico obstructivo. Así mismo, también encontraron que la prevalencia de bronquitis, sibilancias recurrentes y asma a los 7-8 años fue significativamente mayor entre los pretérminos entre 25 y 32 SG, respecto a los recién nacidos a término.

Muchos estudios han demostrado que los resultados de los parámetros de función pulmonar medidos por espirometría forzada en escolares son peores en los niños nacidos entre las 33 y 34 semanas de EG, respecto los nacidos a término(122,124-126). En este sentido, en el estudio realizado por Morata et al.(123), la prematuridad fue un factor de riesgo para desarrollar asma, con una correlación significativa entre la edad gestacional, el FEV₁ y el índice de Tiffeneau-Pinelli, que indicaba un patrón espirométrico obstructivo. Evaluando cada caso por separado, encontraron que el 23,3% de los recién nacidos pretérminos y el 6,9% de los recién nacidos a término presentaron un patrón obstructivo.

Respecto al papel del VRS en estas entidades, el estudio FLIP-2(127), en el que participaron 37 hospitales españoles, estudió una cohorte de prematuros moderados y tardíos, y demostró el aumento de riesgo de hospitalización por infecciones por VRS en este grupo de edad. Escobar et al.(128), tras estudiar una cohorte de 72.000 niños, publicó en 2013 que existía mayor riesgo de presentar bronquitis recurrente entre los 2 y los 5 años de edad, tras haber padecido una infección por VRS el primer año de vida, así como un descenso posterior del riesgo al avanzar la edad, igual a lo observado en el estudio de Stein et al. en 1999(129).

En 2020, Coutts et al.(130), estudiaron 15 temporadas de VRS en una cohorte de Escocia, y observaron que la frecuencia de ingresos por infección respiratoria fue mucho mayor en los niños infectados por VRS. Mejías et al.(131) en 2020, publicaron que el riesgo de desarrollar bronquitis recurrentes en los primeros años de vida estaba aumentado en los niños con infecciones previas por VRS y que perduraba hasta los 5 años de vida. Un grupo de trabajo de la OMS, publicó en 2020 que el riesgo de sufrir bronquitis recurrentes tras la infección por VRS era 4

veces más elevado, aunque destacó la existencia de otros factores que son también primordiales(132).

Respecto a la profilaxis de la infección por VRS con Palivizumab, anticuerpo monoclonal producido por tecnología de ADN recombinante, un ensayo clínico llevado a cabo en Holanda y publicado en 2018, estudió los efectos de su administración en los prematuros entre 32 y 35 SG, observando que el grupo tratado, durante el primer año de vida tenía una menor frecuencia de bronquitis recurrentes que el grupo placebo. Durante el seguimiento, a los 3 años, la situación seguía siendo la misma, y a los 6, el número de bronquitis observadas por los padres era superior en el grupo placebo (bronquitis infrecuentes), sin observar diferencias respecto a las bronquitis recurrentes, el asma o la alteración de la función pulmonar(133). En la misma línea, un estudio español(101) estudió los factores de riesgo para el desarrollo de las bronquitis recurrentes durante los 3 primeros años de vida en prematuros moderados y tardíos, objetivando que los niños que habían recibido profilaxis con Palivizumab en el primer año de vida, tenían menor frecuencia de bronquitis recurrentes el tercer año de vida.

1.2. Evolución de la función pulmonar y prematuridad

El factor que contribuye de manera más significativa a la tasa de flujo de aire es la resistencia al mismo, que está principalmente influenciada por el diámetro de las vías respiratorias(134). Si bien el tamaño de las vías respiratorias y el volumen/tamaño de los pulmones crecen en paralelo, este crecimiento puede no ser siempre proporcional y puede resultar en unas vías respiratorias más pequeñas en relación con el volumen pulmonar, un fenómeno conocido como disanapsis(135). Estudios que utilizan medidas indirectas de disanapsis, derivados de la espirometría, sugieren que ésta puede ser un contribuyente clave en la disminución del flujo de aire en niños y adultos nacidos muy prematuros(136,137), y que en adultos que fueron muy prematuros con antecedentes de DBP, se objetivaron vías respiratorias más pequeñas en relación al volumen pulmonar(136).

Según Jones et al.(138), la disminución de los flujos espiratorios se relaciona con el sexo masculino, la baja edad gestacional, la exposición al tabaquismo y el aumento

de peso, postulando como causas, unas vías respiratorias más pequeñas, una disminución en el retroceso elástico pulmonar secundario a una alveolarización anormal del parénquima pulmonar, así como a vías respiratorias más distensibles.

En esta línea, Hoo et al.(139) encontraron valores normales de flujo espiratorio máximo a capacidad residual funcional (V'_{maxFRC}) en el período neonatal en prematuros con edad gestacional inferior o igual a 36 SG que requirieron asistencia ventilatoria mínima, con una significativa disminución de esta variable en las mediciones realizadas al año de vida. Fakhoury KF et al.(140) publicaron que durante los primeros 3 años de vida, los niños con DBP moderada-grave mayoritariamente, continuaban mostrando anomalías significativas con limitación del flujo de aire (V'_{maxFRC} bajo), mientras que las mediciones de la capacidad residual funcional (FRC) aumentaron de manera constante y significativa en el tiempo. Lai et al.(141) en cambio, observaron que únicamente los lactantes con DBP severa, presentaban un descenso de la función pulmonar, especialmente de los flujos espiratorios forzados, pasados los 6 meses de vida, tras ajustar la talla. Friedrich et al.(142,143) encontraron una capacidad vital forzada (FVC) normal y una disminución del FEF en los recién nacidos prematuros sanos en comparación con los recién nacidos a término a una edad media de 10 semanas, que además se mantuvo a las 64 semanas. Hjalmarson O et al.(144) demostraron que los lactantes prematuros experimentaban un empeoramiento de la función pulmonar en el segundo año de vida. Hofhuis et al.(145) encontraron una disminución de los flujos espiratorios a los 6 y 12 meses en lactantes con DBP.

Un estudio realizado en Finlandia por Nasanen-Gilmore et al.(146) con adultos jóvenes nacidos pretérmino, también demostró una asociación inversa entre la edad gestacional y la obstrucción al flujo aéreo, principalmente en los más prematuros. Similares fueron los resultados hallados por Simpson et al.(147), quienes destacaban obstrucción e hiperinsuflación pulmonar en los prematuros estudiados, comparado con el grupo a término. En 2002, dos estudios independientes demostraron que los lactantes prematuros sanos experimentaban un empeoramiento de la función pulmonar en el segundo año de vida(139,144). Hoo et al.(139), observaron una reducción significativa de la función pulmonar en los bebés prematuros sanos en comparación con los controles a término, y además

observaron un empeoramiento del flujo espiratorio durante el primer año de vida. En 2018, un estudio realizado por Lombardi et al.(148), mostró una función pulmonar peor en aquellos que nacieron muy prematuros, sin diferencias entre niños con y sin DBP, a la edad preescolar. Estos estudios sugieren que el tamaño de los pulmones aumenta adecuadamente en los recién nacidos prematuros con adecuado crecimiento somático y sin embargo, la función de las vías respiratorias no parece desarrollarse al mismo ritmo.

1.2.1. Importancia de la longitud en el desarrollo de la función pulmonar

Es un hecho conocido que el calibre de la vías respiratorias en niños, y específicamente en preescolares, es mayor en relación al tamaño pulmonar, situación ya reflejada en 2003 por Zapletal et al.(149) que mostraban cómo las relaciones de tamaño entre las vías respiratorias y el pulmonar, disminuían progresivamente con el aumento de longitud. Se ha postulado que la alteración en el aumento de la longitud/talla de los recién nacidos impide el desarrollo de la función pulmonar durante el crecimiento. Según lo hallado en varios estudios, la longitud del cuerpo parece ser determinante en la evolución de la función pulmonar en lactantes y niños en edad preescolar, dado que la talla ha sido la variable independiente más fuerte que influye en el volumen corriente, la frecuencia respiratoria (FR), la resistencia, la distensibilidad y el flujo espiratorio máximo a la capacidad residual funcional(150–152). Otros estudios como el de Sánchez-Solís et al.(153) demostraron que la ganancia en longitud se asocia con un aumento en la función pulmonar en lactantes con y sin DBP durante el primer año de vida. Lai S.H et al.(141) también demostró que la escasa ganancia de longitud contribuye negativamente en la función pulmonar en la infancia y tanto Lum et al.(154), Jones et al.(155) como Lai S.H et al.(150), encontraron que el valor del porcentaje de FVC que se espira en 0,75 segundos ($FEV_{0,5}/FVC$) estaba inversamente relacionado con la longitud corporal.

1.2.2. Estudio de la función pulmonar en preescolares

Las pruebas funcionales respiratorias en los lactantes permiten cuantificar el crecimiento y el desarrollo pulmonar, así como el de las vías aéreas durante los primeros años de la vida. Así mismo, permiten evidenciar los cambios fisiopatológicos de diversas enfermedades respiratorias, cuantificar el grado de las alteraciones y evaluar los cambios funcionales producidos por los tratamientos instaurados.

La medición de la función pulmonar en los niños preescolares ha supuesto un reto durante mucho tiempo(156,157), dado que clásicamente no se podían obtener en estos maniobras adecuadas, válidas y reproducibles mediante la metodología y controles de calidad descritos para niños escolares o adultos.

Respecto a la espirometría forzada, desde 2004, autores como Nystad et al.(158), Aurora et al.(159), Eigen et al.(160), Nève et al.(161) y Pesant et al.(162), ya reclamaban la necesidad de adaptar los criterios de aceptabilidad y reproducibilidad a la etapa preescolar, expresando las grandes diferencias existentes en este grupo de edad frente a los niños escolares y adultos. Los niños de 2 a 6 años representan un desafío en la evaluación de la función pulmonar, dado que por una parte son generalmente demasiado mayores para poder emplear la sedación que se utiliza principalmente en lactantes y por otra, tienen menor capacidad de atención, se distraen con facilidad y tienen dificultad para poder realizar espirometrías forzadas con los criterios clásicos de validez y reproducibilidad publicados. Por lo tanto, los criterios espirométricos de calidad y aceptabilidad de las curvas obtenidas mediante espirometría forzada en niños en edad preescolar se han ido modificando a lo largo de los años. Por este motivo, en 2007, el grupo de trabajo de la *American Thoracic Society/European Respiratory Society (ATS/ERS)*(152), elaboraron unas recomendaciones (actualizadas en 2019(163)) para la correcta realización e interpretación de pruebas de función pulmonar en este grupo de edad con el objetivo de facilitar la interpretación de las mediciones y la comparación de éstas entre diferentes centros. Finalmente, concluyeron que los preescolares eran capaces de realizar una maniobra espiratoria forzada fiable y reproducible hasta en un 70-80% de los casos.

En España, el estudio CANDELA en 2008(164) demostró la capacidad de este grupo de edad para realizar la espirometría forzada con garantías en la mayoría de los niños preescolares reclutados siguiendo los estándares internacionales mencionados(152) y estableció, además, los valores de referencia de la población infantil comprendida entre los 2 y los 7 años.

En 2012, Quanjer et al.(165), publicaron los valores de referencia internacionales para la espirometría forzada “*All ages equations*” para edades comprendidas entre 3 y 95 años, y en 2018, Martin et al.(166), validaron las ecuaciones de la *Global Lung Function Initiative* (GLI 2021) y *All Ages* (FEV_{0,5}) en niños preescolares españoles.

Respecto a la medición de las resistencias de la vía aérea mediante pletismografía, en 2001, 2002 y 2005, autores como Nielsen et al.(167), Lowe et al.(168) y Bisgaard et al(169), adaptaron la técnica clásica para poder realizarla en niños preescolares. Ratificaron su reproducibilidad en una maniobra a respiración corriente, sin cierre del ocluser y sin sedación en niños menores de seis años, con una técnica simplificada ajustada bajo condiciones de temperatura corporal de 37º, presión atmosférica y saturación con vapor de agua (BTPS: *body temperature and barometric pressure at wáter vapour saturation conditions*) a una FR entre 30 y 45 respiraciones por minuto, con máscara facial o pieza bucal y pinza nasal, con y sin adulto acompañante dentro de la cabina. Posteriormente, Aurora et al.(170) y Nielsen et al.(171), realizaron determinaciones fiables de la sRaw (resistencia específica de la vía aérea) con el niño sólo dentro del pletismógrafo, confirmándose la sRaw como medida útil para estudiar la función pulmonar en los preescolares.

Además, en 2010, el grupo *Asthma UK* (United Kingdom) (172) publicó los valores de referencia de sRaw en niños sanos entre 2 y 10 años y las recomendaciones para la estandarización de la técnica en los laboratorios de función pulmonar.

1.2.2.1. Espirometría forzada

Los valores absolutos de los volúmenes pulmonares de los niños pequeños son menores que los de los mayores o adultos. Los primeros necesitan un tiempo de espiración forzada completa menor que el recomendado en los adultos. Los

preescolares pueden no alcanzar el flujo espiratorio forzado en el primer segundo (FEV_1) porque los músculos espiratorios no tendrían suficiente fuerza para mantener un flujo espiratorio un tiempo prolongado, y al tener unas vías proporcionalmente más grandes, pueden vaciar de aire sus pulmones antes(173). Además, el volumen extrapolado (VBE) en los niños es menor respecto a los adultos, siendo la relación entre VBE y la FVC mayor. Es por eso que un gran número de preescolares pueden no conseguir realizar el FEV_1 en todas las maniobras y por ese motivo se ha propuesto la utilización del $FEV_{0,5}$ (flujo espiratorio forzado en el primer medio segundo) y $FEV_{0,75}$ (flujo espiratorio forzado los primeros 0,75 segundos) en este grupo de edad, que sí suele ser alcanzado en la mayoría de los casos. Algunos autores han encontrado en sus estudios que el $FEV_{0,75}$ podría ser más sensible para identificar enfermedad en la edad preescolar y el $FEV_{0,5}$ en los lactantes pequeños(162,174).

Además, los preescolares pueden no ser capaces de realizar maniobras correctas sólo con instrucciones verbales. Por eso, son de gran utilidad los juegos de animación y resulta imprescindible que el personal que realiza el estudio de función pulmonar, esté habituado a trabajar con niños, correctamente entrenado y sepa incentivarlos y motivarlos para poder obtener las maniobras con éxito(160,175).

En una cohorte de niños preescolares, Mumany(115) en 2017, confirmó que los niños preescolares eran capaces de realizar correctamente las maniobras espirométricas forzadas, aunque fueron los preescolares de mayor edad quienes consiguieron maniobras espirométricas con mayor porcentaje de curvas correctas, mayor número de maniobras repetibles y con una finalización adecuada.

1.2.2.2. Medición de resistencias pulmonares

1.2.2.2.1. Resistencia específica de la vía aérea medida mediante pletismografía

La $sRaw$ es una variable pletismográfica útil para el estudio de la función pulmonar en niños (172). Esta variable resulta del producto de la resistencia de las vías aéreas (Raw) por la FRC.

En preescolares, como se ha mencionado, el estudio de la función pulmonar mediante espirometría forzada puede ser complicado en algunos casos, razón por la que se ha propuesto la determinación de la $sRaw$ como alternativa en este grupo de edad, incluso como técnica complementaria a la misma(156). Durante el desarrollo del niño, con el crecimiento, las resistencias disminuyen (Raw) y los volúmenes pulmonares (FRC) aumentan, manteniéndose la $sRaw$ relativamente estable, por lo que podría ser un parámetro adecuado para discriminar la enfermedad obstructiva crónica (115).

De manera convencional, el sujeto debe respirar con la oclusión del *shutter* para poder medir la FRC y así obtener la relación entre la presión en la boca y el volumen de la cabina (172,176), pero este procedimiento precisa demasiada colaboración por parte de los preescolares y puede resultar difícil de realizar. Sin embargo, se sabe ahora que es posible realizar la medición de $sRaw$ omitiendo la maniobra de la oclusión, simplificándola, a partir de la relación entre la medida simultánea de los cambios de flujo respiratorio y los cambios de volumen en la cabina pletismográfica, sin calcular la FRC y el valor concreto de la presión alveolar(167,169–171,177), como ya se ha comentado. La prueba consiste en que los niños respiren a través del neumotacógrafo sentados en la cabina a volumen corriente (volumen constante). De este modo, pueden recogerse las variaciones de presión durante la inspiración y la espiración.

En esta línea, destacar que Mumany(115) también demostró en su tesis doctoral que el estudio de la función pulmonar en niños preescolares era factible mediante la medición de las resistencias de la vía aérea mediante pletismografía corporal sin oclusión de la vía aérea. Observó también que la gravedad del asma del preescolar

se asociaba con el aumento de la resistencia específica total de la vía aérea (sR_{tot}) y de la resistencia específica efectiva total de la vía aérea (sR_{eff}), y que existía una relación entre la edad de los preescolares y los valores de sR_{aw} , para sR_{tot} y sR_{eff} , de forma que en los mayores se obtenían valores más elevados.

1.2.2.2.2. Oscilometría de impulsos

La técnica de oscilación forzada (FOT) permite evaluar la resistencia mecánica del sistema respiratorio (R_{rs}) de forma no invasiva durante la respiración espontánea.

La oscilometría de impulsos (IOS), una modalidad de la técnica de la oscilación forzada, permite la determinación de la impedancia del sistema respiratorio (Z_{rs}).

Esta variable mide la oposición del sistema respiratorio al paso del aire y tiene dos componentes: la R_{rs} y la reactancia imaginaria del sistema respiratorio (X_{rs})(152).

La resistencia depende fundamentalmente del calibre de las vías aéreas centrales mientras que la reactancia viene determinada principalmente por las propiedades elásticas e inerciales de las vías aéreas, tejido pulmonar y tórax.

Normalmente la resistencia va disminuyendo con la frecuencia mientras que la reactancia va aumentando(107). El análisis de la resistencia y de la reactancia en un espectro de diferentes frecuencias puede ayudar a determinar si el aumento de resistencias se origina en las vías centrales o en las distales.

La IOS ha demostrado su utilidad en el diagnóstico de asma(178) habiendo aumentado en los últimos años el interés de esta técnica como herramienta para evaluar la pequeña vía aérea(179). A largo plazo, pudiera ser útil en la evaluación funcional en preescolares asmáticos(180) e incluso, como se ha visto recientemente, para tratar de discriminar el grado de control del asma(181).

1.2.2.2.3. Resistencias por interrupción

La medida de la resistencia mediante interrupción (R_{int}) cuantifica la resistencia total del sistema respiratorio. Requiere una mínima colaboración y se realiza a volumen corriente.

Se fundamenta en la medida del flujo inmediatamente antes de la oclusión y en la medida de la presión en la boca del paciente inmediatamente después de la breve interrupción producida por un obturador, asumiendo que, tras esta interrupción, la vía aérea está abierta y la presión en la boca es equivalente a la presión alveolar.

En el año 2010 se publicaron valores de referencia en niños sanos entre 3 y 13 años siendo la altura el mejor predictor de la Rint en niños. Sin embargo, la gran variabilidad interindividual de esta técnica hace que sea difícil establecer un punto de corte para clasificar un niño como obstruido y por tanto, su aplicación en el asma es actualmente incierta(182). Se ha descrito la capacidad de esta técnica para cuantificar la respuesta broncodilatadora en preescolares sanos y asmáticos y se ha considerado una respuesta positiva cuando la caída de las resistencias es de un 35%(183).

1.2.2.3. Lavado de gas inerte mediante respiraciones múltiples

El lavado de gas inerte mediante respiraciones múltiples permite cuantificar la eficiencia de la distribución de la ventilación en los pulmones así como la FRC.

El niño, utilizando una pinza nasal, debe respirar a volumen corriente a través de una mascarilla o a través de una pieza bucal y con durante unos 5 minutos. En preescolares, las determinaciones suelen realizarse en posición sentada y despiertos(184).

En general, cualquier patología de las vías respiratorias bajas puede producir una ventilación heterogénea, pudiendo requerir mayor tiempo y mayor número de respiraciones para realizar el lavado completo del gas(185). El índice de aclaramiento pulmonar (*lung clear index*, LCI) parece tener un rango estrecho de normalidad y es relativamente constante desde la época preescolar a la escolar sin presentar variaciones significativas en relación a la edad o la altura(152), lo que la hace especialmente útil para estudios longitudinales que permitan monitorizar las pequeñas vías aéreas en la fibrosis quística, la bronquiolitis obliterante y el asma. Así mismo, podría resultar útil como cribado de muchas otras patologías que afectan a la pequeña vía aérea en niños, por la sensibilidad de la técnica y por requerir menor colaboración que otras como la espirometría forzada o la

pletismografía corporal total(186). En este sentido, el lavado de gas inerte a respiraciones múltiples ha demostrado una mayor sensibilidad que la Raw para determinar alteraciones precoces de la función pulmonar en preescolares con sibilancias(187).

1.2.2.4. Prueba broncodilatadora

La prueba de broncodilatación (PBD) se utiliza para estudiar la reversibilidad de la obstrucción del flujo aéreo intrapulmonar, por lo que hasta hace poco se la denominaba prueba de reversibilidad. Cabe destacar que en la última actualización acerca de la espirometría del grupo de la *ATS/ERS* de 2019(163), se ha considerado más adecuado reemplazar dicho nombre por prueba de respuesta broncodilatadora para evitar la inferencia injustificada de que la “reversibilidad” implica la completa eliminación de la obstrucción de las vías respiratorias.

Esta prueba consiste en la medición de la función pulmonar basal y su repetición 15-20 minutos después de la administración de un fármaco broncodilatador (BD). Es una exploración habitual en el estudio de la función pulmonar y tiene una gran utilidad para el diagnóstico del asma. Los broncodilatadores que se emplean para esta prueba son los agonistas β_2 adrenérgicos de acción corta (SABA), tales como salbutamol y terbutalina, administrados mediante aerosol dosificador presurizado (con cámara espaciadora), mediante dispensadores de polvo seco o aerosoles activados por la inspiración. En los niños, se recomiendan cuatro dosis de 100 μg separadas cada 30 segundos (total 400 μg) en el caso del salbutamol(188), y dos dosis de 500 mg en el caso de la terbutalina.

Si la prueba de función pulmonar realizada es la espirometría forzada, la broncodilatación se considera significativa en los escolares (> 6 años) al objetivar un incremento del FEV₁ de igual o superior al 12% respecto al valor basal, o igual o superior al 9% respecto al valor teórico (189). El problema es que estos puntos de corte establecidos en adultos y válidos para escolares, no lo son para preescolares debido a la diferencia del tamaño pulmonar. Por lo que se refiere a estos, parecen ser más útiles FEV_{0,5} y FEV_{0,75}, como hemos visto anteriormente, pero el punto de corte no está bien establecido. Para algunos, como Borrego et al.(190) y la

ATS/ERS(152), se considera adecuado un aumento de entre el 12-15% del FEV_{0,75} y del FEV_{0,5} tras la administración del broncodilatador, siendo FEV_{0,75} el parámetro más sensible para identificar a los asmáticos. Otros autores como Busi et al.(191) establecieron el punto de corte en un 11% para FEV_{0,75} y en un 12% para FEV_{0,5}. Linares et al.(192) publicaron también valores similares estableciendo el punto de corte en un 11% para FEV_{0,5}. Sin embargo, Burity et al.(193), establecieron el punto de corte en $\geq 20\%$ para FEV_{0,5} y en $\geq 18\%$ para FEV_{0,75}, por lo que todavía existe gran heterogeneidad al respecto.

Si se utiliza la pletismografía, algunos autores como Nielsen et al.(167,171) observaron que la sRaw era una variable con capacidad discriminativa para el diagnóstico de asma en preescolares, encontrando que una disminución de sRaw del 25% respecto al valor teórico, tenía una buena sensibilidad (66%) y especificidad (81%). Así mismo, se ha considerado a la conductancia específica de las vías aéreas (sGaw) como una variable muy sensible a los cambios de calibre de la vía aérea y se ha establecido un incremento del 40-55% como punto de corte para valorar una respuesta como positiva(194).

1.2.2.5. Pruebas de broncoprovocación inespecífica

La hiperrespuesta bronquial (HRB) es la obstrucción excesiva de las vías aéreas en respuesta a estímulos broncoconstrictores *in vivo*. Consiste en exponer al aparato respiratorio a dosis crecientes de un estímulo broncoconstrictor específico (alérgenos específicos) o inespecífico (estímulos físicos, químicos o farmacológicos), mientras se mide la obstrucción al flujo aéreo. Son estímulos directos los que actúan sobre los receptores del músculo liso bronquial (metacolina, histamina, carbacol) y estímulos indirectos los que actúan en células distintas a la musculatura lisa (ejercicio, adenosina) (195–197). Una de las indicaciones más frecuentes de esta prueba es la confirmación diagnóstica en casos con sospecha de asma que cursan con síntomas atípicos y tienen una espirometría y prueba de broncodilatación normales, así como en los casos de sospecha de asma inducida por ejercicio. Esta prueba también es útil para evaluar la respuesta a medidas terapéuticas o preventivas y para la valoración evolutiva de ciertas enfermedades como la DBP o la bronquiolitis obliterante(198). Las pruebas más

estandarizadas para el estudio de la hiperreactividad bronquial son la prueba de metacolina y el ejercicio.

1.3. Línea de Investigación relacionada con el Proyecto de Investigación

Nuestro grupo de investigación ha trabajado como investigadores principales y/o colaboradores en distintos proyectos para conocer la morbilidad respiratoria y la epidemiología de los distintos virus respiratorios en nuestro entorno:

- Hemos estudiado la morbilidad respiratoria en un grupo de prematuros moderados y tardíos sanos de entre 32 y 35 semanas de gestación, sin comorbilidades asociadas durante los 3 primeros años de vida (estudio SAREPREM 3235 (199), y concluimos que aproximadamente el 50% de los prematuros estudiados presentaron bronquiolitis, y que el porcentaje de ingresados fue del 6%, precisando hasta un 22% de éstos, cuidados intensivos. Investigamos además los factores de riesgo para presentar bronquiolitis en dicho grupo, determinándose la edad materna (a menor edad mayor riesgo), el bajo peso y la necesidad de ventilación mecánica como los más importantes, aunque también lo fueron la asistencia a guardería y el tener un hermano en época escolar(199). Durante el seguimiento, se objetivó que un 19% de éstos presentaron sibilancias recurrentes en el primer y segundo año de vida. En este grupo, los factores de riesgo más significativos fueron la historia familiar de asma, el bajo peso, la asistencia a guardería y tener hermanos en edad escolar(101).
- Estudiamos a todos los niños menores de 2 años nacidos entre julio 1996 y junio 2000 que habían requerido ingreso hospitalario por infección respiratoria por VRS en el HUD y determinamos que la tasa de incidencia para hospitalización por VRS fue de 37/1.000 habitantes en lactantes con edad inferior a 6 meses, 25/1.000 en menores de 12 meses y 15/1.000 en menores de 24 meses. El 39,1% de los ingresados eran lactantes con edad inferior a 3 meses. Encontramos que el factor de riesgo independiente para hospitalización por VRS fue el peso al nacimiento inferior a 2.500 g (OR=2,85; IC95%=2,02-4,01)(200).

Introducción

- Hemos analizado también el perfil de los niños menores de 3 años hospitalizados por bronquiolitis desde julio de 2006 hasta junio de 2009 en el HUD. Encontramos que la mayoría de los ingresos se produjeron entre noviembre y febrero (79,9%). Los menores de 12 meses ingresaron con mayor frecuencia (88,3%) ($p < 0,05$). El 13% fueron prematuros y en el 2,6% de los casos el peso al nacimiento fue inferior a 1.500 g. La mediana de estancia hospitalaria fue de 5 días (rango 1-16) y no hubo mortalidad(201).
- Hemos realizado varios estudios para conocer la etiología viral de las diferentes infecciones respiratorias en nuestro entorno:
 - Respecto a la bronquiolitis, en el grupo de prematuros incluidos en el estudio SAREPREM3235, hemos encontrado que el virus causante principal fue el VRS (58.7%)(199).
 - Respecto al aislamiento viral en los niños menores de 3 años diagnosticados de neumonía adquirida en la comunidad (NAC) en el servicio de urgencias de pediatría del HUD entre noviembre 2004 y octubre 2006, en el 66,9% de los niños se aisló un único virus en el aspirado nasofaríngeo. El VRS fue el encontrado con mayor frecuencia (19,8%), en segundo lugar el *bocavirus humano* (14,2%) y sucesivamente el *rhinovirus* (13,6%), el *metaneumovirus humano* (hMPV) (11,5%), el *virus parainfluenza* (11,2%), el *virus influenza* (7,4%), el *coronavirus* (6,5%) y el *adenovirus* (3,3%)(202).
 - Estudiamos los aislamientos virales en niños menores de 3 años hospitalizados por bronquiolitis desde julio de 2006 hasta junio de 2009, y analizamos la incidencia de los distintos virus. Encontramos que en el 73% de los casos se identificó un único virus siendo los más frecuentes el VRS (70,7%) y el *rinovirus* (15,4%), constituyendo su asociación la coinfección más frecuente (58,6%)(201).
 - La tasa de incidencia de hMPV en los pacientes menores de 3 años ingresados por infección respiratoria en el HUD entre julio de 2004 y junio de 2007, fue de 2,6/1000 habitantes (IC95%=2,1-3,2), inferior a la descrita para el VRS pero superior a la encontrada por el *virus influenza* y *parainfluenza*. Se halló hMPV en el 11,3% de las muestras del grupo estudiado(203).

- Analizamos también las diferencias entre el genotipo A y el B del hMPV durante cuatro estaciones consecutivas en niños menores de 3 años de edad que acudían a urgencias de pediatría del HUD por infección respiratoria aguda. El hMPV fue encontrado en el 4% de las muestras recogidas y el genotipo A se asoció a mayor gravedad de la infección respiratoria(204).
- Realizamos un estudio para objetivar la tasa de incidencia de hospitalización asociada a infección por *virus influenza A o B* en niños menores de 5 años desde julio 2001 a junio 2004 en el HUD, siendo aislado influenza A en el 91,8% de los casos. Además, encontramos que la tasa de hospitalización por 1.000 habitantes fue de 0,9 en menores de 5 años y de 4,1 en lactantes menores de 6 meses(205).

Con respecto al estudio de la función pulmonar, nuestro grupo ha trabajado en diferentes proyectos, tanto con cohortes de lactantes como de preescolares, que han permitido conocer los estándares de calidad adecuados en nuestro Laboratorio de Función Pulmonar y en nuestra población, y han aportado información acerca de las peculiaridades del estudio de la función pulmonar en este grupo de edad.

- Respecto al grupo de preescolares:

- En España, el estudio CANDELA(164), un estudio multicéntrico realizado en niños sanos entre los 2 y los 6 años de edad, no sólo concluyó que la espirometría forzada en niños preescolares puede realizarse adecuadamente siguiendo los estándares internacionales, sino que estableció además los valores de normalidad en dicha población. Posteriormente se publicaron los valores de referencia internacionales “*All ages equations*” y se creó la *Global Lung Function Initiative* (GLI) para desarrollar las primeras ecuaciones de referencia continuas de espirometría forzada mundiales para todas las edades, de 3 a 95 años y de diferentes razas (166). En este sentido, hemos participado también en la validación de las ecuaciones de la *Global Lung Function Initiative* (GLI-2012) y *All ages* (FEV_{0,5}) en niños preescolares

españoles, para verificar la adecuación de estas ecuaciones para su uso clínico. Se realizaron espirometrías forzadas en niños de 3 a 6 años de edad de 10 colegios seleccionados aleatoriamente en Barcelona (España)(166).

- Hemos demostrado también, en un grupo de niños preescolares de 3 a 6 años de edad, que es factible el estudio de la función pulmonar mediante la espirometría forzada y la medición de las resistencias de la vía aérea mediante pletismografía corporal sin oclusión en esta franja etaria. Igualmente, que éstos son capaces de realizar correctamente las maniobras espirométricas forzadas, permitiendo el uso de FEV₁, FEV_{0,5} y FEV_{0,75} para el estudio de la función pulmonar(115,206,207). Así mismo, en el mismo grupo de edad hemos determinado la mayor sensibilidad de la espirometría forzada respecto a la medición de resistencias de las vías aéreas por pletismografía, para el estudio de la función pulmonar basal en el asma y para el estudio de la respuesta broncodilatadora. Además, confirmamos que en niños asmáticos, los valores espirométricos se encontraban disminuidos tanto los basales como los obtenidos tras realizar la broncodilatación (115,208).
- Hemos estudiado la hiperrespuesta bronquial en niños sanos menores de 4 años de edad, concluyendo que el método de auscultación traqueal (PC wheezing) es sencillo, adecuado y seguro para valorar la presencia de hiperrespuesta bronquial en niños menores de 4 años de edad sin necesidad de sedación. Establecimos también los valores de normalidad para este grupo de edad(209).
- Respecto al grupo de lactantes:
 - Hemos estudiado el desarrollo de la función pulmonar de lactantes nacidos pretérminos entre 30 y 35+6 semanas de gestación durante los primeros 18 meses de vida y hemos objetivado diferencias a los 6 meses en la complianza del sistema respiratorio (Crs), el VmaxFRC y el flujo espiratorio máximo entre el 25 y el 75% de la capacidad vital forzada (FEF₂₅₋₇₅). Sin embargo, hemos comprobado también que estas diferencias no se presentaban a los 18 meses, sugiriendo un *catch-up* en

estos lactantes nacidos pretérminos(210).

- Hemos constatado en el estudio SAREPREM 3235(199), que los niños que desarrollaron sibilancias recurrentes en cualquier momento durante el seguimiento y a los 3 años de edad, tenían valores de FEV_{0,5} más bajos que los niños que no desarrollar sibilancias recurrentes.

2. JUSTIFICACIÓN

Los lactantes prematuros, especialmente aquellos con DBP, presentan una mayor morbilidad durante los primeros dos años de vida, con una mayor predisposición a padecer infecciones del tracto respiratorio inferior y una mayor incidencia de bronquitis recurrentes, resultando todo ello en un mayor número de ingresos hospitalarios y consumo de recursos sanitarios(92).

Persisten las dudas sobre el hecho de que la prematuridad *per se* pueda influir en el desarrollo pulmonar y, en particular, en el tamaño de los bronquios. Si fuera así, sería un factor que explicaría la mayor predisposición de los recién nacidos prematuros a la aparición de bronquitis sibilantes durante los primeros años de vida.

Aunque existen numerosos trabajos sobre recién nacidos prematuros con patología pulmonar asociada, especialmente displasia broncopulmonar (94,145,211–218), existen pocos trabajos disponibles en la literatura que estudien durante los primeros años de vida la función pulmonar en los recién nacidos prematuros sanos, sin patología respiratoria asociada(139,142–144,215). Algunos de estos estudios se han realizado en la época de lactante, pero no se han extendido a la edad preescolar, en la que en los últimos años se han desarrollado técnicas y valores de referencia que permiten un estudio fácil y no invasivo de la función pulmonar, incluyendo la espirometría y la determinación de la resistencia específica mediante pletismografía corporal total(154).

Nuestro grupo mostró previamente que existían diferencias entre los recién nacidos a término y los prematuros sanos a los 6 meses de edad corregida, en la Crs y en el VmaxFRC, pero estas diferencias no se observaron a los 18 meses de edad corregida(219).

Por este motivo, creemos justificada la investigación de la función pulmonar en esta cohorte de niños nacidos prematuros entre 30 y 35+6 semanas de gestación durante los primeros 6 años de vida. También consideramos de utilidad estudiar la relación de la función pulmonar con la mayor morbilidad respiratoria de los mismos, si la hubiere, y determinar el desarrollo de la función pulmonar en la edad preescolar en los recién nacidos prematuros, es decir, si las vías aéreas continúan desarrollándose de una forma normal o si presentan un desarrollo retrasado respecto a los recién nacidos a término.

3. OBJETIVOS

3.1. Objetivo principal

Valorar, en el ámbito del Hospital Universitari Vall d'Hebron (HUVH)(Barcelona) y en el HUD (San Sebastián), en una cohorte de recién nacidos pretérmino entre 30 y 35 semanas de gestación, la influencia de la prematuridad en el desarrollo de la función pulmonar durante los seis primeros años de vida.

3.2. Objetivos secundarios

En la misma cohorte:

1. Determinar la incidencia de la patología de la vía aérea (bronquiolitis, sibilancias recurrentes y/o asma) durante los seis primeros años de vida \pm 12 meses.
2. Analizar el desarrollo de la función pulmonar en la edad preescolar mediante la comparación de la función pulmonar en lactantes nacidos pretérminos sanos, sin patología respiratoria pulmonar en el periodo neonatal, con la función pulmonar de lactantes nacidos a término sanos a los 4, 5 y 6 años de vida \pm 12 meses.

4. MATERIAL Y MÉTODOS

4.1. Diseño del estudio

Estudio prospectivo, longitudinal, observacional y multicéntrico, de medidas repetidas.

4.2. Ámbito

Este estudio se llevó a cabo en tres hospitales españoles de tercer nivel.

- Consultas externas de la Sección de Neumología Infantil y Fibrosis Quística Infantil del HUVH, Barcelona, España.
- Consultas externas de la Sección de Neumología Infantil del HUD, San Sebastián, Guipúzcoa, España.
- Consultas externas de la Sección de Neumología Infantil del Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca (HCUVA), Murcia, España. Este último participó únicamente en la primera fase del estudio en lactantes.

4.3. Selección de la población a estudio

La primera parte del estudio se realizó entre julio de 2010 y diciembre de 2013 y el reclutamiento de pacientes tuvo lugar entre noviembre de 2010 y marzo de 2011.

Se incluyeron dos grupos de estudio, uno de lactantes nacidos pretérminos sanos (de 30 a 35+6 SG), y otro de lactantes nacidos a término sanos (>37 SG) y con más de 2,5 kg de peso al nacimiento, los cuales fueron reclutados en cualquier momento durante los primeros 6 meses de edad. La edad gestacional fue calculada a partir de la fecha del último periodo menstrual y confirmada por la ecografía del primer trimestre, realizada antes de la semana 20 de gestación.

Los recién nacidos pretérmino reclutados procedían de los respectivos hospitales de origen y el grupo de lactantes a término procedía de aquellos que acudían al hospital al programa de cribado para la fibrosis quística en el HUVH en Barcelona con resultado normal y de centros de atención primaria cercanos al HUD en San Sebastián y al HCUVA en Murcia.

Para la segunda parte del estudio, que se realizó entre junio de 2015 y junio de 2019, se seleccionaron los mismos niños que habían participado en la primera fase y que habían realizado las pruebas de función pulmonar a los 6 y a los 18 meses (figura 1).

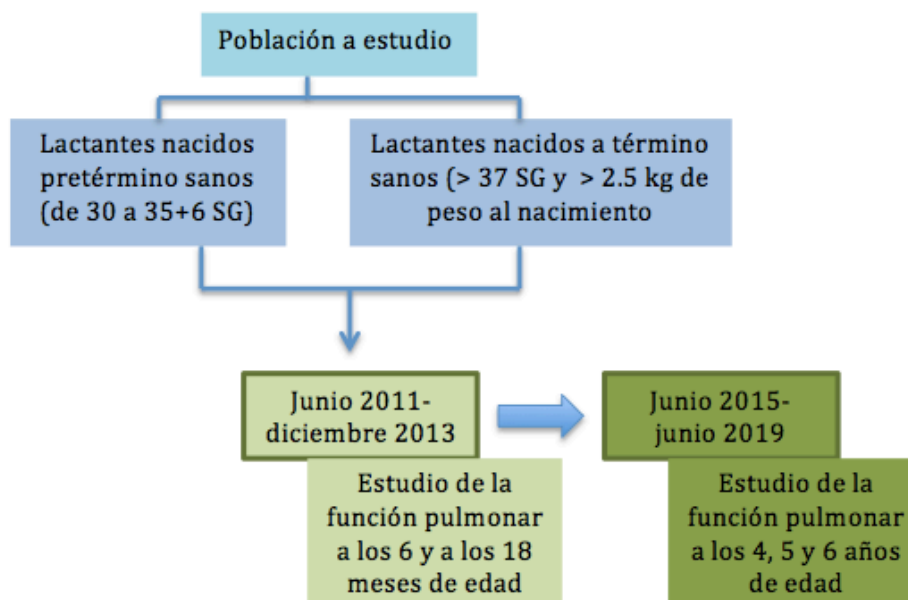


Figura 1. Diagrama de flujo de pacientes. Selección de la población de estudio y cronología

4.3.1. Criterios de inclusión

- Grupo de niños nacidos prematuros: entre 30 semanas + 0 días de edad gestacional y 35 semanas + 6 días de edad gestacional, ambas incluidas, sanos, que no requirieron soporte ventilatorio y/o que precisaron menos de 24 horas de oxigenoterapia tras el nacimiento.
- Grupo de niños nacidos a término: entre 37 semanas + 0 días de edad gestacional y 41 semanas + 6 días de edad gestacional, ambos incluidos, sanos, sin patología respiratoria ni de otro tipo en el periodo neonatal.

En ambos grupos, para facilitar el seguimiento, se seleccionaron únicamente niños residentes en el área metropolitana de la ciudad de los diferentes hospitales por cuestiones de proximidad y con el objetivo de evitar o minimizar las pérdidas de seguimiento.

4.3.2. Criterios de exclusión

- Patología respiratoria aguda en el periodo neonatal: enfermedad de membrana hialina, neumonía, bronquiolitis.
- Lactantes que hayan precisado un ingreso hospitalario por enfermedad respiratoria antes de los 6 meses de vida o 2 o más episodios de bronquitis.
- Necesidad de ventilación mecánica en cualquier momento en el periodo neonatal.
- Necesidad de oxigenoterapia durante más de 24 horas en el periodo neonatal.
- Presencia de patología asociada significativa: infecciones respiratorias de vías altas frecuentes que hacen inviable la prueba o enfermedades crónicas como cardiopatías congénitas, malformaciones congénitas respiratorias o gastrointestinales, anomalías cromosómicas, enfermedades respiratorias (como la DBP), renales, gastrointestinales y neurológicas crónicas o inmunodeficiencias primarias o secundarias.

4.3.3. Modo de inclusión

Se contactó de forma telefónica con todos aquellos sujetos que habían completado la primera fase del estudio (determinación de función pulmonar a los 6 y a los 18 meses de vida) y se les invitó a participar en la segunda fase (determinación de función pulmonar a los 4, 5 y 6 años de edad) (figura 1).

En todos los casos, se facilitó una hoja informativa (Anexo 1) a los padres y/o tutores, y se solicitó el consentimiento informado (Anexo 2) por escrito para la inclusión de los niños en la segunda fase del estudio y para la posterior explotación de los datos, de acuerdo con las normas legales vigentes, como ya se había realizado previamente en la primera fase del estudio.

4.4. Protocolo de estudio

En la primera fase del estudio, se realizaron dos determinaciones de función pulmonar: la primera (prueba 00) a los 6 meses \pm 4 semanas (edad cronológica en los niños a término y edad corregida según edad gestacional en los niños pretérmino), llevada a cabo entre abril de 2011 y agosto de 2011, y la segunda (prueba 01) a los 18 meses \pm 4 semanas (edad cronológica en los niños a término y edad corregida según la edad gestacional en los niños pretérmino), llevada a cabo entre abril y agosto de 2012 (figura 2).

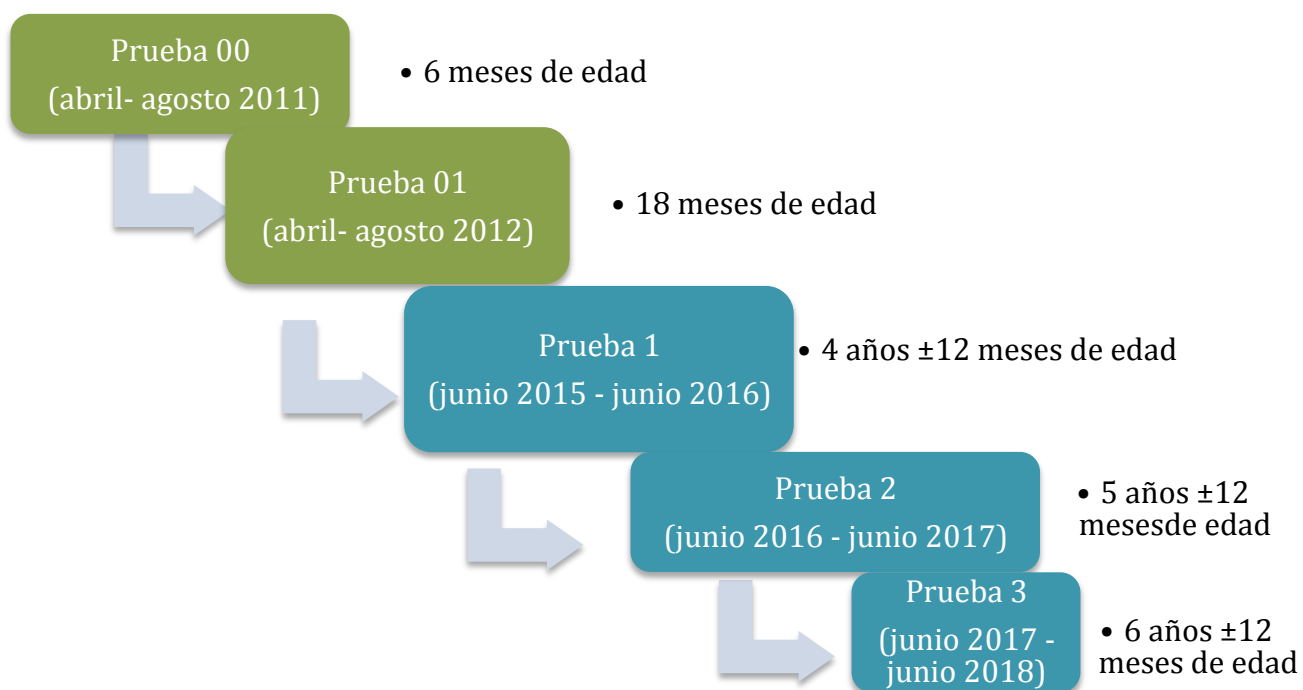


Figura 2. Protocolo de estudio. Cronología

En cada prueba, a los 6 y a los 18 meses de edad, se cumplimentaron formularios de recogida de datos personales (Anexo 3).

A los 3 meses de vida y entre las 2 determinaciones de función pulmonar se realizaron 3 llamadas telefónicas y/o contactos vía e-mail con un breve cuestionario de salud; se pretendía mantener el vínculo con las familias, mejorar la

calidad de recogida de datos clínicos e intentar minimizar las pérdidas de seguimiento.

La segunda fase del estudio se estructuró de la siguiente forma (figura 2):

- Prueba 1 (de junio de 2015 a junio de 2016): se realizó a los 4 años ± 12 meses de edad. En esta visita se incluyeron datos de la exploración física (inspección y auscultación cardiopulmonar), de la historia clínica (síntomas respiratorios, patología respiratoria presentada, tratamientos recibidos, antecedentes personales y familiares de atopia y hábito tabáquico de los convivientes) y prueba de función pulmonar.
- Prueba 2 (de junio de 2016 a junio de 2017): se realizó a los 5 años ± 12 meses de edad. En esta visita se incluyeron datos de la exploración física, de la historia clínica y prueba de función pulmonar.
- Prueba 3 (de junio de 2017 a diciembre de 2018): se realizó a los 6 años ± 12 meses de edad. En esta visita se incluyeron datos de la exploración física, de la historia clínica y prueba de función pulmonar.

4.4.1. Cuestionario historia clínica

En las tres pruebas realizadas (prueba 1, prueba 2 y prueba 3) se interrogó a las familias de los niños incluidos en el estudio y se cumplimentaron formularios de recogida de datos personales incluyendo: exploración física, constantes vitales, antecedentes familiares de trastornos atópicos, asma y tabaquismo pasivo, patología prenatal y postnatal, síntomas respiratorios o patología respiratoria presentada durante el seguimiento (incluyendo bronquitis, sibilancias recurrentes, crisis asmáticas, neumonías, virus aislados durante las agudizaciones respiratorias, tratamientos recibidos durante las agudizaciones, tratamientos de mantenimiento recibidos por patología recurrente e ingresos hospitalarios por patología respiratoria), antecedentes de cirugías torácicas o patología mayor. También se actualizaron aquellos datos ya recogidos previamente en la primera fase del estudio (Anexo 3).

4.4.2. Pruebas de función pulmonar

Primera fase del estudio

Las determinaciones de función pulmonar (pruebas 00 y 01) se realizaron a los 6 meses \pm 4 semanas (edad corregida según la edad gestacional) y a los 18 meses \pm 4 semanas (edad corregida según la edad gestacional). Las pruebas fueron realizadas al menos 3 semanas después de presentar cualquier infección respiratoria.

Los parámetros de función pulmonar fueron recogidos durante el sueño tranquilo, en decúbito supino y tras la administración oral de 50-100 mg/kg de hidrato de cloral, para la cual se siguieron las recomendaciones de la *American Academy of Pediatrics* (220,221). La saturación de oxígeno y la frecuencia cardíaca se monitorizaron antes y durante todo el procedimiento. Las *z-score* del peso y la talla fueron calculadas mediante las referencias WHO(222) para el crecimiento infantil.

Las determinaciones de función pulmonar se realizaron con un equipo *Jaeger MasterScreen BabyBody System* (v.4.65; Carefusion, Hoechberg, Germany). Se realizaron las siguientes técnicas: mediciones a volumen corriente, mecánica respiratoria pasiva y compresiones torácicas rápidas a volumen corriente (RTC) y con hiperinsuflación previa (RVRTC), siguiendo las recomendaciones de la *ATS/ERS* (223), así como las guías internacionales (224–226). La FVC, el FEV_{0,5}, la relación FEV_{0,5}/FVC y los flujos espirados forzados al 50%, 75% y 25-75% de la FVC (FEF₅₀, FEF₇₅, FEF₂₅₋₇₅) se extrajeron de la mejor maniobra realizada (técnicamente aceptable con la mayor suma de FVC y FEV_{0,5}).

Los investigadores de los tres centros españoles fueron entrenados por el equipo de función pulmonar infantil de la sección de cuidados críticos y anestesia, UCL, del *Great Ormond Street Institute of Child Health* en Londres, Reino Unido. Se desarrollaron protocolos de estudio idénticos para la realización de las pruebas de función pulmonar y los controles de calidad. También se estandarizó el software del equipo y los parámetros medidos. Una investigadora de esta institución realizó visitas entre laboratorios para realizar una lectura independiente de los resultados a fin de garantizar el control de calidad (221,223).

Segunda fase del estudio

Las determinaciones de función pulmonar se realizaron a los 4 años \pm 12 meses

(prueba 1), a los 5 años \pm 12 meses (prueba 2) y a los 6 años \pm 12 meses (prueba 3). Las pruebas fueron realizadas al menos 3 semanas después de presentar cualquier infección respiratoria.

El peso se midió con una balanza digital y la talla con un tallímetro calibrado. Las *z-score* del peso y la talla fueron calculadas mediante las referencias WHO(222) para el crecimiento infantil.

Las determinaciones de función pulmonar se realizaron con un equipo MasterScreen Body Jaeger Sentry suite (v 2.21; Carefusion, Hoechberg, Germany). Se realizaron las siguientes técnicas: espirometría forzada, medición de la resistencia específica de la vía aérea mediante pletismografía y prueba broncodilatadora, siguiéndose las recomendaciones internacionales de la *ATS/ERS 2007* (152).

El software de los equipos y los parámetros de medición fueron estandarizados en reuniones preliminares, desarrollándose un manual escrito con todos los procedimientos y parámetros de medición. También en las reuniones interlaboratorios fueron estandarizados todos los aspectos de los protocolos, incluyendo los criterios técnicos de aceptación y validez de los registros.

Los resultados de la espirometría forzada y la resistencia específica determinada por pletismografía fueron expresados en *z-scores*, considerándose anormal un valor por debajo de -1,645 (percentil 5). Para la prueba broncodilatadora se calculó el porcentaje de variación respecto al valor previo y al valor teórico (152).

4.4.2.1. Espirometría forzada

A los 4, 5 y 6 años \pm 12 meses de edad (prueba 1, prueba 2 y prueba 3 respectivamente), se realizaron la espirometría forzada y la prueba broncodilatadora con MasterScreen Body Jaeger Sentry suite (v 2.21; Carefusion, Hoechberg, Germany), bajo recomendaciones *ATS/ERS 2007* (152) y su versión actualizada de 2019(163) (figura 3).

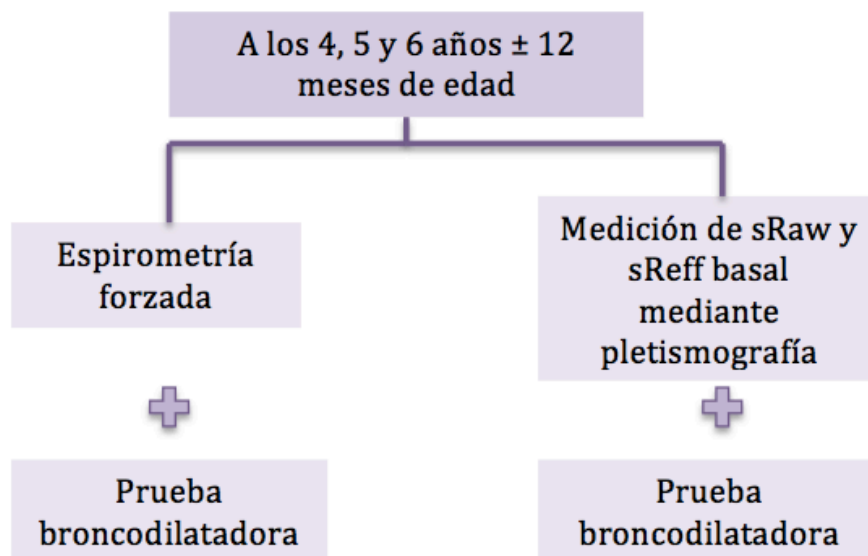


Figura 3. Protocolo de estudio. Pruebas de función pulmonar

Para incentivar a los niños se utilizaron, además del lenguaje corporal, programas de animación para alcanzar el pico flujo espiratorio (con animación para soplar y apagar velas, por ejemplo) y prolongar la maniobra para alcanzar el volumen residual (tirar los bolos, u otros)(160,227). Se utilizó un filtro bacteriano y viral desechable (Filtro MicroGard® II) para cada paciente.

Los resultados obtenidos (volúmenes y flujos), han sido referidos a condiciones de BTPS. Los resultados obtenidos se compararon con los valores de referencia *GLI 2012* (165) y fueron expresados en porcentaje respecto del teórico y en *z-scores*.

Fueron empleados los siguientes criterios de calidad de acuerdo con lo publicado en la literatura(228): inspección de curvas flujo-volumen y volumen-tiempo, excluyendo las maniobras manifiestamente inadecuadas (inexistencia de un inicio e incremento rápido de flujo hasta el flujo espiratorio máximo (PEF), descenso con interrupciones debido a cierre de glotis, tos, maniobra abortada temporalmente, etc.). El inicio de la prueba fue calculado por el VBE, menor de 80 ml o menor del 12,4% de la FVC. En relación con la repetibilidad de las maniobras, se exigió obtener al menos dos maniobras aceptables, con una diferencia entre el FVC y FEV₁ ≤ 10% o < 0,1 L entre ellas. Fue considerada la mejor curva aquella con la mayor

suma de FVC y FEV_{0.75}, de la cual se obtuvieron los flujos espiratorios. Los FEV₁, FEV_{0.5}, FEV_{0.75} y la FVC, han sido referidos a los mejores valores obtenidos, aunque no fueran de la misma curva (152,154,162,163).

Se realizaron calibraciones diarias con una jeringa de 3 litros, incorporando el filtro y comprobando la calibración con diferentes flujos cada 7 días.

4.4.2.2. Medición de la resistencia específica de la vía aérea mediante pletismografía

En nuestro estudio, a los 4, 5 y 6 años \pm 12 meses de edad (prueba 1, prueba 2 y prueba 3 respectivamente), fueron medidas la sRaw y la sReff con un pletismógrafo de volumen constante (*MasterScreen Body Jaeger Sentry suite* (v 2.21; Carefusion, Hoechberg, Germany)), utilizando una compensación electrónica para la BTPS. Fueron utilizados también filtros bacterianos desechables (Filtro MicroGard®II) y realizándose la calibración con el filtro *in situ* (figura 3).

Antes de empezar la prueba se dejó un tiempo suficiente (al menos 60 segundos) para permitir la estabilización térmica con el niño sentado (solo) en el pletismógrafo. Llevaron unas pinzas nasales y se sujetaron las mejillas con las manos para evitar la fuga de aire. Se indicaba respirar de forma regular y tranquila con una FR entre 30 y 45 respiraciones por minuto, evitando las respiraciones rápidas y profundas que pudieran producir hiperinsuflación y picos de flujo altos.

Se grabaron hasta 5 pruebas de 10 respiraciones con el propósito de obtener 3 conjuntos de pruebas técnicamente aceptables, y se usó la tangente seleccionada automáticamente por el programa informático.

La variable de respuesta principal fue la sR_{tot}, que es la sRaw calculada a partir de la pendiente de la línea que conecta los puntos de máxima variación del volumen en la cabina (ΔV_{box}) durante la inspiración y expiración. También se recogió la sReff, que es la sRaw calculada por la pendiente a través de toda la respiración.

Se seleccionó la mediana de tres conjuntos técnicamente aceptables de 10 respiraciones.

Los valores obtenidos fueron expresado como *z-score* para poder compararlos con los valores de referencia del *Asthma UK initiative* (172).

Para esta prueba, fueron empleados los siguientes controles de calidad de acuerdo con lo publicado en la literatura(172): FR entre 30 y 45 respiraciones por minuto, asas respiratorias paralelas, asas respiratorias de forma y tamaño similar, asas respiratorias razonablemente cerradas a flujo cero, asas respiratorias sin distorsiones obvias de la respiración (cierre glótico, tos, hablar) y por último, tener más de una prueba aceptable.

4.4.2.3. Prueba broncodilatadora

Tras realizar la espirometría forzada basal y la medición de la sRaw basal mediante pletismografía, se llevó a cabo la prueba broncodilatadora. Para ello, se administraron 400 mcg de salbutamol con cámara espaciadora de pequeño volumen, sin mascarilla, dado que todos los participantes eran mayores de 4 años (109,110,152). Se consideró una prueba como positiva un incremento del FEV₁ de igual o superior al 12% respecto al valor basal, o igual o superior al 9% respecto al valor teórico(189), o del 12-15% del FEV_{0,75} tras la administración del broncodilatador (152,190).

4.4.3. Variables del estudio

Para la primera fase del estudio, las variables estudiadas fueron:

- Respiración a volumen corriente: proporción de tiempo necesaria para alcanzar el pico flujo espiratorio máximo respecto al tiempo espiratorio total (tPTEF/tE), volumen tidal y FR.
- Distensibilidad y resistencia respiratoria: Crs, Rrs.
- Compresión torácica a volumen corriente: V'maxFRC.
- Compresión torácica con hiperinsuflación previa: FVC, FEV_{0,5}, cociente FEV_{0,5}/FVC, FEF₇₅, y FEF₂₅₋₇₅ (z-score, media ± DE).

Para la segunda fase del estudio, las variables estudiadas fueron:

- FVC, FEV_{0.75}, FEV_{0.5}, FEV₁, FEF_{75%}, FEF_{25-75%}, e incremento de FEV_{0.5}, FEV_{0.75}, FEV₁ post broncodilatación.
- sRaw basal y tras la administración de broncodilatador. La sRaw fue calculada mediante sRtot (durante la inspiración y expiración) y sReff. También fue estudiada la FR.

4.5. Tamaño muestral

Se invitó a participar a 118 niños (61 nacidos a término y 57 nacidos pretérmino), que habían completado el seguimiento hasta los 18 meses en el estudio previo en los dos centros (HUVH de Barcelona y HUD de San Sebastián).

Las variables del estudio se expresaron como *z-scores*. Por lo tanto, la media esperada para la población normal de recién nacidos a término será 0 y la desviación estándar será 1. La desviación estándar del grupo de recién nacidos pretérmino se espera también que sea 1.

Se considera una diferencia clínicamente significativa de los valores de función pulmonar entre los 2 grupos un valor de *z-score* de 0,8.

Para el cálculo del tamaño de la muestra necesaria para comparar 2 medias, asumiendo una diferencia entre los grupos de 0,8 *z-scores*, una desviación estándar para ambos grupos de 1, una potencia del 80%, y un nivel de significación del 5%, se estimó que se necesitarían 25 niños por cada grupo (50 niños en total). Asumiendo un 15% de pérdidas el número necesario de niños a reclutar sería 29 por grupo, por lo que la cohorte disponible se considera suficiente.

4.6. Análisis estadístico

En la primera fase del estudio, los resultados de función pulmonar, así como los datos demográficos y clínicos, fueron recogidos en una base de datos electrónica (W3NEXUS, Fundació Institut Català de Farmacologia, Barcelona, Spain).

Para analizar los datos de la segunda fase del estudio, se diseñó una base de datos electrónica (Excel®), codificada adecuadamente para el mantenimiento de la

confidencialidad, en la que fueron incluidas todas las variables a estudio.

Para la realización del análisis estadístico se utilizó MedCalc (Vers 19.7.2, MedCalc Software Ltd, Ostend, Bélgica).

Los datos descriptivos se mostraron como media (SD- desviación estándar) para las variables continuas y como n (%) para las categóricas. Para la comparación de las características de los grupos y de los resultados de las pruebas de función pulmonar entre los grupos de estudio, se utilizaron las pruebas ANOVA y t de Student para muestras independientes en caso de distribución normal, y el test no paramétrico de Kruskal Wallis en caso de distribución no normal. Para la comparación de las variables cualitativas se utilizó la prueba de chi-cuadrado de Pearson. Para analizar la influencia de diferentes variables en la función pulmonar se realizó un análisis de regresión múltiple usando el método de los mínimos cuadrados, entrando todas las variables en un único paso. La significación estadística se estableció en un valor de $p < 0,05$.

4.7. Confidencialidad

Este proyecto fue aprobado por los comités de ética y de investigación clínica (CEIC) locales de todos los centros participantes y se obtuvo el consentimiento informado por escrito de los padres/tutores legales de todos los participantes de forma separada para la primera y para la segunda fase del estudio.

Este proyecto se llevó a cabo siguiendo estrictamente las recomendaciones éticas internacionales para la investigación y los estudios clínicos en seres humanos que figuran en la Declaración de Helsinki, las normas de buenas prácticas clínicas y siguiendo las recomendaciones de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) en materia de estudios clínicos. Los resultados obtenidos se almacenaron electrónicamente de acuerdo con las leyes vigentes de protección de datos (Ley Orgánica 3/2018, de Protección de Datos Personales y garantía de los derechos digitales). La participación en el estudio ha sido totalmente voluntaria.

5. RESULTADOS

5.1. Población de estudio

Inicialmente, en la primera fase del estudio se seleccionaron para participar en el proyecto 194 lactantes (91 pretérmino y 103 controles a término). De éstos, 150 participaron en la primera visita (6 meses), distribuidos entre 74 pretérmino y 76 a término, y 118 en la segunda visita (18 meses) distribuidos en 57 pretérmino y 61 a término.

De los 118 niños que continuaron en el estudio a los 18 meses de edad se pudo incluir para la segunda parte del estudio a 97 niños en la primera visita de los 4 años y 106 en la última prueba de los 6 años (51 nacidos prematuros y 55 nacidos a término). En la visita intermedia de los 5 años solo fue posible incluir a 61 participantes (figura 4).

Respecto al motivo de las pérdidas, todas fueron por decisión de los padres de no continuar en el estudio.

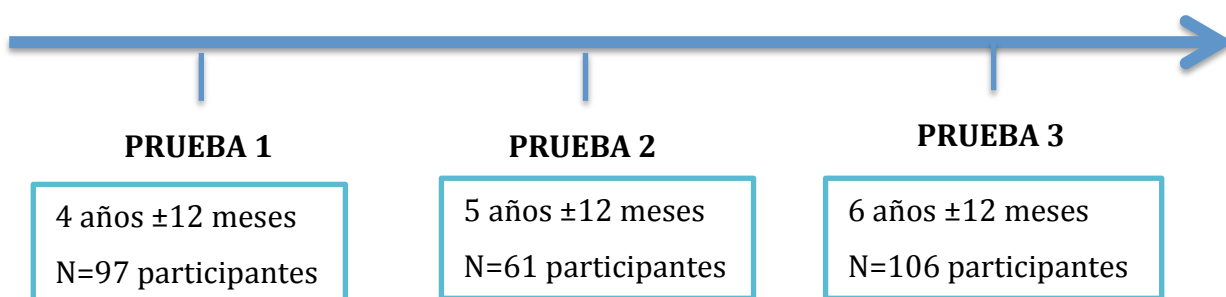


Figura 4. Diagrama del estudio

En la tabla 1 se puede observar la distribución por edad y sexo de los participantes. Hubo una mayor proporción de mujeres en los niños estudiados a los 5 y 6 años. Al estudiar la distribución por sexo, hubo una mayor proporción de mujeres en el grupo de prematuros a los 4 y 6 años y no hubo diferencias por sexo el grupo de término (tabla 2).

Como se observa en la tabla 2, incluimos porcentajes similares de sujetos nacidos prematuros (grupo a estudio) y sujetos a término (grupo control), en las tres determinaciones realizadas sin diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos.

Tabla 1. Distribución por edad y sexo de los participantes

	Femenino	Masculino	p
4 años	54 (55,67%)	43 (44,32%)	0,269
5 años	39 (63,93%)	22 (36,06%)	0,038
6 años	65 (61,32%)	41 (38,67%)	0,024

Tabla 2. Distribución por edades y sexo de los grupos de nacidos prematuros y nacidos a términos en las tres pruebas realizadas

	Prematuros			A término		
	Mujeres	Hombres	Total	Mujeres	Hombres	Total
4 años	30 (69,78%)	13 (30,22%)	43 (50%)	24 (55,81%)	19 (44,19%)	43 (50%)
5 años	18 (64,28%)	10 (35,72%)	28 (45,9%)	21 (63,63%)	12 (36,37%)	33 (54,1%)
6 años	35 (68,62%)	16 (31,37%)	51 (48,1%)	30 (54,54%)	25 (45,45%)	55 (51,9%)

Comparación de la distribución por sexos: en el grupo de prematuros: 4 años, $p = 0,017$; 5 años, $p = 0,1536$; 6 años $p = 0,014$; en el grupo a término: 4 años, $p = 0,454$; 5 años, $p = 0,137$; 6 años, $p = 0,506$.

Comparación de la proporción de niños nacidos prematuros y a término en las 3 pruebas: 4 años, $p = 1,000$, 5 años, $p = 0,527$, 6 años, $p = 0,697$.

5.2. Datos perinatales

La edad gestacional media de los nacidos prematuros incluidos en el estudio fue de 33,5 semanas (SD 1,3), y la de los nacidos a término fue de 39,7 semanas (SD 1,0), $p < 0,001$.

Respecto al peso al nacimiento, la media de los nacidos prematuros estuvo en 1.962,2 g (SD 512,4), mientras que en los nacidos a término fue de 3.289,4 g (SD

Resultados

433,6), $p < 0,001$. En cuanto a la longitud al nacimiento, la media fue de 43,1 cm (SD 3,7) en los prematuros y de 49,6 cm (SD 3,0) en los nacidos a término, $p < 0,001$.

5.3. Datos postnatales

5.3.1. Factores de riesgo para el desarrollo de problemas respiratorios

Como factores de riesgo para el desarrollo de problemas respiratorios (bronquiolitis, bronquitis sibilante o asma), se recogieron los antecedentes personales de dermatitis atópica, rinitis alérgica, patología torácica y otra patología mayor, así como el hábito tabáquico de los padres (cuestionario anexo 3). No se encontraron diferencias significativas entre los dos grupos en la prevalencia de estos antecedentes (tablas de la 3 a la 7).

Tabla 3. Antecedentes personales de los pacientes incluidos en el estudio

	Prematuros	Término	p
IQ torácica	0	0	0,697
Patología mayor	0	0	0,697
Rinitis crónica	1 (1,9%)	0	0,299
Dermatitis atópica	14 (27,45%)	10 (18,18%)	0,256

IQ: intervención quirúrgica

Tabla 4. Hábito tabáquico de las madres

	Fumadora el último año			Fumadora en domicilio		
	Prematuros	Término	p	Prematuros	Término	p
4 años	12 (27,9%)	7 (16,3%)	0,196	4 (9,3%)	2 (4,6%)	0,400
5 años	7 (25%)	3 (9,1%)	0,097	0	0	0,522
6 años	15 (29,4%)	11 (20%)	0,262	4 (7,8%)	3 (5,4%)	0,622

Tabla 5. Hábito tabáquico de los padres

	Fumador el último año			Fumador en domicilio		
	Prematuros	Término	p	Prematuros	Término	p
4 años	14 (32,55%)	13 (30,23%)	0,817	5 (9,3%)	4 (11,62%)	0,726
5 años	9 (32,14%)	12 (36,36%)	0,731	1 (3,5%)	4 (12,12%)	0,229
6 años	13 (25,49%)	12 (21,82%)	0,657	2 (3,9%)	2 (3,6%)	0,938

Tabla 6. Número de cigarrillos/día fumados por la madre el año anterior a la visita

	Nº de cigarrillos/día				p
	0	<10	10-19	≥ 20	
<u>4 años</u>					
Término	36	5	1	1	0,173
Prematuros	31	4	1	7	
<u>5 años</u>					
Término	30	2	1	0	0,276
Prematuros	21	4	1	2	
<u>6 años</u>					
Término	44	7	3	1	0,541
Prematuros	36	7	5	3	

Tabla 7. Número de cigarrillos/día fumados por el padre el año anterior a la visita

	Nº de cigarrillos/día				p
	0	<10	10-19	≥ 20	
4 años					
Término	30	8	4	1	0,141
Prematuros	29	7	1	6	
5 años					
Término	21	7	3	2	0,654
Prematuros	20	3	2	3	
6 años					
Término	42	6	5	2	0,821
Prematuros	38	5	4	4	

5.4. Morbilidad respiratoria

Veintitrés de los niños nacidos pretérmino (45,1%) y 22 de los niños nacidos a término (40%) presentaron un episodio de bronquiolitis aguda el primer año de vida ($p = 0,597$).

La frecuencia de episodios de bronquitis aguda en el último año anterior a la visita y de bronquitis sibilante recurrente (3 o más episodios al año) se recoge en la tabla 8.

El grupo de niños nacidos prematuros había presentado con más frecuencia algún episodio de bronquitis aguda, en la visita de los 4 años. Sin embargo, no se encontraron diferencias respecto a haber presentado bronquitis aguda a los 5 y 6

Resultados

años ni en la frecuencia de bronquitis sibilante recurrente durante los años de seguimiento del estudio.

Tabla 8. Frecuencia de bronquitis aguda y bronquitis recurrentes en los dos grupos de estudio a los 4, 5 y 6 años

	Bronquitis aguda			Bronquitis recurrentes		
	Prematuros	Término	p	Prematuros	Término	p
4 años	22 (51,16%)	12 (27,90%)	0,023	8 (18,6%)	3 (6,9%)	0,100
5 años	6 (21,14%)	9 (27,27%)	0,600	2 (7,1%)	2 (6,06%)	0,866
6 años	11 (21,56%)	12 (21,81%)	0,975	3 (5,8%)	4 (7,2%)	0,774

No se encontraron diferencias respecto a haber presentado neumonía durante los 6 años de seguimiento del estudio, entre los niños nacidos prematuros y los nacidos a término (tabla 9).

Tabla 9. Frecuencia de episodios de neumonía adquirida en la comunidad en los dos grupos de estudio a los 4, 5 y 6 años

	Neumonía adquirida en la comunidad		
	Prematuros	Término	p
4 años	3 (6,9%)	0	0,079
5 años	0	0	0,522
6 años	4 (7,8%)	2 (3,6%)	0,351

Se encontraron diferencias significativas en las hospitalizaciones debidas a infecciones respiratorias, entre el grupo de prematuros y los nacidos a término, a los 4, 5 y 6 años (tabla 10).

Tabla 10. Frecuencia de hospitalizaciones por infección respiratoria en los dos grupos de estudio a los 4, 5 y 6 años

	Hospitalizaciones por infección respiratoria		
	Prematuros	Término	p
4 años	7 (16,27%)	1 (2,32%)	0,027
5 años	7 (25%)	2 (6,06%)	0,039
6 años	9 (17,64%)	3 (5,45%)	0,048

La proporción de niños que recibieron tratamiento inhalado u oral por presentar bronquitis sibilantes recurrentes, asma o infecciones respiratorias durante el año anterior a cada prueba fue baja en los dos grupos, sin que existieran diferencias entre ambos (tablas 11 y 12).

Tabla 11. Toma de fármacos por patología respiratorias en el año previo a la realización de la prueba

	Tratamiento farmacológico respiratorio		
	Prematuros	Término	p
4 años	5 (4,6%)	2 (11,62%)	0,239
5 años	0	3 (9,09%)	0,104
6 años	3 (5,88%)	1 (1,81%)	0,274

Tabla 12. Tipo de tratamiento farmacológico administrado por patologías respiratorias en el año previo a la realización de la prueba

	4 años			5 años			6 años		
	PT	T	p	PT	T	p	PT	T	p
SABA de rescate	3 (6,9%)		0,275			0,444	3 (5,8%)	1 (1,8%)	0,274
GCO	1 (2,3%)	1 (2,3%)			1 (3%)				
LTRA					1 (3%)				
GCI+ LTRA		1 (2,3%)			1 (3%)				
LABA+GCI	1 (2,3%)								

PT: nacidos prematuros; *T*: nacidos a término; *SABA*: agonista $\beta 2$ adrenérgico de acción corta; *GCO*: glucocorticoide oral; *LTRA*: antagonista del receptor de leucotrienos; *GCI*: glucocorticoides inhalados; *LABA*: agonista $\beta 2$ adrenérgico de acción larga.

5.5. Estudios de función pulmonar

5.5.1. Espirometría forzada

Se consiguió realizar una espirometría de buena calidad en un alto porcentaje de los niños preescolares estudiados, oscilando entre el 74,5% y el 96% según los grupos de edad. Aunque hubo una tendencia a una mayor proporción de espirometrías de buena calidad en los niños de 6 años no hubo diferencias significativas respecto a los niños de 4 y 5 años. Tampoco hubo diferencias significativas entre los niños nacidos prematuros y los nacidos a término en cuanto a la calidad de las espirometrías, tanto las realizadas de forma basal como tras administrar el broncodilatador (tabla 13). Sólo se utilizaron las espirometrías que cumplían los criterios de buena calidad para el análisis de la comparación entre los grupos.

Tabla 13. Calidad de las espirometrías realizadas en ambos grupos tanto de forma basal como tras la administración de un broncodilatador

	Espirometría basal				p (PT vs T)	Espirometría post broncodilatadora				p (PT vs T)
	Prematuros		Término			Prematuros		Término		
	Buena	Mala	Buena	Mala		Buena	Mala	Buena	Mala	
4 años	36 (83,7%)	7 (16,3%)	39 (90,7%)	4 (9,3%)	0,335	32 (76,2%)	10 (23,8%)	32 (78,1%)	9 (21,9%)	0,841
5 años	23 (82,1%)	5 (17,9%)	27 (81,8%)	6 (18,2%)	0,974	20 (74,1%)	7 (25,9%)	27 (81,8%)	6 (18,2%)	0,422
6 años	49 (96,1%)	2 (3,9%)	52 (94,5%)	3 (5,4%)	0,711	47 (92,1%)	4 (7,8%)	50 (90,9%)	5 (9,1%)	0,818

Comparación de la calidad de la espirometría basal entre los diferentes grupos de edad: prematuros p= 0,083; término p = 0,152.

Comparación de la calidad de la espirometría post broncodilatación entre los diferentes grupos de edad: prematuros p= 0,057; término p = 0,201.

Se valoró el resultado de la espirometría comparando el grupo de niños que habían nacido prematuros con el grupo nacido a término, tanto de forma basal como tras la administración de un broncodilatador a los 4 años y en el seguimiento posterior a los 5 y 6 años (tablas 14-16). Los valores medios de *z-score* de todos los parámetros en ambos grupos estuvieron cercanos a la media poblacional (*z-score* cercano a 0) y las desviaciones estándar (SD) cercanas a 1.

No hubo diferencias significativas entre el grupo de nacidos prematuros y el grupo de nacidos a término en ninguno de los parámetros estudiados durante el seguimiento, salvo en el MMEF pre-broncodilatación a los 4 años y en el MMEF post-broncodilatación a los 5 años de edad que fueron inferiores en el grupo de nacidos prematuros.

Tabla 14. Parámetros de espirometría forzada en la visita de los 4 años

	Espirometría basal			Espirometría post broncodilatadora		
	Prematuros	Término	p	Prematuros	Término	p
FVC, z-score; media (SD)	-0,24 (1,08)	-0,15 (0,99)	0,717	-0,06 (1,06)	-0,12 (1,04)	0,807
FEV₁, z-score; media (SD)	-0,39 (1,09)	-0,22 (0,94)	0,456	-0,09 (1,05)	-0,1 (1,24)	0,990
FEV₁/FVC, z-score; media (SD)	-0,25 (0,99)	-0,02 (0,85)	0,130	0,01 (0,76)	0,05 (0,88)	0,871
FEV_{0,75}, z-score; media (SD)	-0,56 (0,98)	-0,22 (1,03)	0,144	0,06 (1,15)	-0,19 (1,30)	0,407
FEV_{0,75}/FVC, z-score; media (SD)	-0,52 (0,98)	-0,23 (0,77)	0,160	-0,007 (0,75)	-0,04 (0,91)	0,854
FEV_{0,5}, z-score; media (SD)	-0,62 (0,92)	-0,64 (0,92)	0,390	-0,11 (0,92)	-0,16 (1,14)	0,855
MMEF, z-score; media (SD)	-0,93 (0,92)	-0,50 (0,80)	0,037	-0,27 (0,94)	-0,16 (1,03)	0,674

Tabla 15. Parámetros de espirometría forzada en la visita de los 5 años

	Espirometría basal			Espirometría post broncodilatadora		
	Prematuros	Término	p	Prematuros	Término	p
FVC, z-score; media (SD)	0,22 (1,06)	0,21 (1,06)	0,972	0,05 (1,28)	0,32 (1,02)	0,417
FEV₁, z-score; media (SD)	-0,01 (1,12)	0,19 (1,02)	0,485	0,06 (1,22)	0,41 (1,12)	0,311
FEV₁/FVC, z-score; media (SD)	-0,39 (1,05)	-0,27 (0,67)	0,197	-0,02 (0,85)	0,30 (0,81)	0,177
FEV_{0,75}, z-score; media (SD)	-0,23 (1,15)	0,04 (1,13)	0,389	-0,09 (1,45)	0,39 (1,26)	0,226
FEV_{0,75}/FVC,z-score;media (SD)	-0,55 (0,93)	-0,23 (0,54)	0,162	-0,25 (0,92)	0,11 (0,85)	0,153
FEV_{0,5}, z-score; media (SD)	-0,55 (0,99)	-0,27 (0,90)	0,299	-0,48 (1,35)	-0,05 (1,08)	0,237
MMEF, z-score; media (SD)	-0,72 0,83	-0,43 (0,93)	0,265	-0,40 (1,03)	0,25 (0,92)	0,027

Tabla 16. Parámetros de espirometría forzada en la visita de los 6 años

	Espirometría basal			Espirometría post broncodilatadora		
	Prematuros	Término	p	Prematuros	Término	p
FVC, z-score; media (SD)	0,32 (1,06)	0,40 (0,85)	0,670	0,46 (1,32)	0,44 (0,83)	0,956
FEV₁, z-score; media (SD)	0,18 (1,12)	0,44 (0,84)	0,187	0,54 (1,18)	0,66 (0,95)	0,591
FEV₁/FVC, z-score; media (SD)	1,25 (1,26)	0,28 (0,94)	0,291	0,77 (1,40)	0,86 (1,03)	0,746
FEV_{0,75}, z-score; media (SD)	-0,19 (1,3)	0,22 (0,99)	0,071	0,37 (1,29)	0,75 (1,18)	0,433
FEV_{0,75}/FVC, z-score; media (SD)	-0,38 (1,12)	-0,11 (0,73)	0,156	0,16 (1,16)	0,28 (0,84)	0,551
FEV_{0,5}, z-score; media (SD)	-0,46 (0,99)	-0,20 (0,85)	0,168	-0,02 (1,04)	0,18 (1,05)	0,343
MMEF, z-score; media (SD)	-0,34 (1,00)	-0,07 (0,84)	0,146	0,44 (1,29)	0,53 (1,00)	0,695

5.5.1.1. Influencia de las diferentes variables en la función pulmonar

Se realizó un análisis multivariante para valorar la influencia independiente sobre la función pulmonar de las siguientes variables: grupo de pacientes (nacido prematuro o nacido a término), antecedente de tabaquismo materno o paterno, antecedente personal de dermatitis atópica y antecedente personal de rinitis crónica. Como variables dependientes se utilizó el valor de FVC, FEV_{0,75} y MMEF a los 4, 5 y 6 años.

Como se observa en las tablas 17 a 19, el valor del coeficiente de determinación (R²) es muy bajo, por lo que el modelo no explica la variabilidad de la función pulmonar y ninguna de las variables contribuyó de forma significativa a la predicción de los parámetros de función pulmonar estudiados.

Tabla 17. Análisis multivariante de la relación entre los parámetros de función pulmonar (variable dependiente, FVC, FEV_{0,75}, MMEF) y los diferentes antecedentes de los participantes en la visita de los 4 años

	FVC		FEV_{0,75}		MMEF	
n	75		75		75	
Coefficiente de determinación (R²)	0,11		0,09		0,10	
<u>Variables</u>	Coefficiente	p	Coefficiente	p	Coefficiente	p
Prematuro	-0,06	0,808	-0,30	0,212	-0,38	0,070
Madre fumadora	-0,26	0,412	-0,22	0,495	-0,06	0,839
Padre fumador	-0,28	0,358	-0,13	0,673	-0,04	0,870
Antecedente dermatitis atópica	-0,01	0,989	-0,10	0,739	-0,22	0,402
Antecedente rinitis atópica	-1,52	0,041	-1,17	0,114	-0,90	0,159

Tabla 18. Análisis multivariante de la relación entre los parámetros de función pulmonar (variable dependiente, FVC, FEV_{0,75}, MMEF) y los diferentes antecedentes de los participantes en la visita de los 5 años

	FVC		FEV_{0,75}		MMEF	
n	50		50		49	
Coefficiente de determinación (R²)	0,01		0,09		0,13	
<u>Variables</u>	Coefficiente	p	Coefficiente	p	Coefficiente	p
Prematuro	0,044	0,889	-0,20	0,557	-0,21	0,413
Madre fumadora	-0,27	0,586	-0,036	0,945	0,20	0,614
Padre fumador	0,12	0,745	0,14	0,707	-0,11	0,707
Antecedente dermatitis atópica	0,12	0,760	-0,13	0,745	-0,39	0,223
Antecedente rinitis alérgica	-0,37	0,766	-1,94	0,137	-1,55	0,121

Tabla 19. Análisis multivariante de la relación entre los parámetros de función pulmonar (variable dependiente, FVC, FEV_{0,75}, MMEF) y los diferentes antecedentes de los participantes en la visita de los 6 años

	FVC		FEV_{0,75}		MMEF	
n	101		101		101	
Coefficiente de determinación (R²)	0,04		0,05		0,07	
Variables	Coefficiente	p	Coefficiente	p	Coefficiente	p
Prematuro	-0,08	0,675	-0,41	0,087	-0,22	0,233
Madre fumadora	-0,07	0,786	0,059	0,844	0,17	0,469
Padre fumador	-0,31	0,232	-0,19	0,544	-0,21	0,410
Antecedente dermatitis atópica	0,14	0,548	0,25	0,382	-0,06	0,807
Antecedente rinitis alérgica	0,84	0,406	-0,94	0,444	-1,99	0,042

5.5.2. Estudio de resistencias mediante pletismografía

Se estudiaron las resistencias específicas medidas mediante pletismografía en los dos grupos de estudio, tanto de forma basal como tras la administración de un broncodilatador en las visitas de los 4, 5 y 6 años. Se consiguió una determinación de buena calidad en una proporción que osciló entre el 63,2% en los niños nacidos prematuros de 4 años y el 94,6% en los niños nacidos a término a los 6 años, en ambos casos tras la administración del broncodilatador (tabla 20). Hubo una clara tendencia a conseguir un mayor porcentaje de pruebas de buena calidad en los

Resultados

niños de 6 años en comparación con los de 4 años que alcanzó la significación estadística en los niños nacidos prematuros tras la administración del broncodilatador. No hubo diferencias entre la calidad del resultado de la resistencia específica entre los niños nacidos prematuros y los nacidos a término.

Tabla 20. Calidad del estudio mediante pletismografía de la resistencia específica, realizado en ambos grupos tanto de forma basal como tras la administración de un broncodilatador

	Resistencias basales				P (PT vs T)	Resistencias post broncodilatación				P (PT vs T)
	Prematuros		Término			Prematuros		Término		
	Buena	Mala	Buena	Mala		Buena	Mala	Buena	Mala	
4 años	26 (68,4%)	12 (31,6%)	35 (85,4%)	6 (14,6%)	0,074	24 (63,2%)	14 (36,9%)	32 (80,0%)	8 (20,0%)	0,100
5 años	21 (75,0%)	7 (25,0%)	26 (78,8%)	7 (21,2%)	0,728	16 (57,1%)	12 (42,9%)	26 (78,8%)	7 (21,2%)	0,071
6 años	44 (88,0%)	6 (12,0%)	50 (90,9%)	5 (9,1%)	0,628	46 (92,0%)	4 (8,0%)	52 (94,6%)	3 (5,5%)	0,603

Comparación de la calidad de las resistencias basales en los diferentes grupos de edad: pretérmino p= 0,076; término p = 0,279.

Comparación de la calidad de las resistencias post broncodilatación en los diferentes grupos de edad: pretérmino p= < 0,001; término p = 0,051.

No se encontraron diferencias significativas en los valores basales de la resistencia específica (sRot y sReff) medida mediante pletismografía entre ambos grupos en ninguno de los parámetros estudiados durante los diferentes años de seguimiento del estudio (tablas 21-23). Sí hubo diferencias en los valores de sReff tras la administración del broncodilatador, siendo superiores en los niños nacidos prematuros respecto a los nacidos a término tanto en la visita de los 4 años como en el seguimiento a los 5 y 6 años (tablas 21 – 23).

Tabla 21. Determinación de resistencias específicas mediante pletismografía en la visita de los 4 años

	Resistencias basales			Resistencias post broncodilatación		
	Prematuros	Término	p	Prematuros	Término	p
sRtot, z-score; media (SD)	-0,47 (1,03)	-0,31 (1,28)	0,600	-1,54 (1,42)	-1,25 (0,89)	0,351
sReff, z-score; media (SD)	-0,53 (1,11)	-0,25 (1,25)	0,371	0,77 (0,22)	-1,31 (1,06)	<0,001

Tabla 22. Determinación de resistencias específicas mediante pletismografía en la visita de los 5 años

	Resistencias basales			Resistencias post broncodilatación		
	Prematuros	Término	p	Prematuros	Término	p
sRtot, z-score; media (SD)	-0,02 (1,13)	-0,46 (1,05)	0,413	-1,24 (1,47)	-1,20 (0,91)	0,908
sReff, z-score; media (SD)	-0,69 (1,17)	-0,32 (1,19)	0,295	0,85 (0,26)	-1,24 (1,05)	<0,001

Tabla 23. Determinación de resistencias específicas mediante pletismografía en la visita de los 6 años

	Resistencias basales			Resistencias post broncodilatación		
	Prematuros	Término	p	Prematuros	Término	p
sRtot, z-score; media (SD)	0,35 (0,96)	-0,02 (0,95)	0,059	-0,44 (1,15)	-0,55 (0,98)	0,351
sReff, z-score; media (SD)	0,43 (1,07)	0,25 (1,11)	0,437	0,95 (0,24)	-0,37 (1,11)	<0,001

6. DISCUSIÓN

6.1. Datos de participación

Este proyecto forma parte de un estudio epidemiológico, multicéntrico, prospectivo y de ámbito nacional diseñado para el estudio de la función pulmonar en niños nacidos pretérminos entre 30 y 35+6 semanas de gestación y sin comorbilidades, comparado con un grupo de recién nacidos a término sanos, inicialmente en lactantes y en el estudio actual en preescolares. El estudio ha sido coordinado conjuntamente por las secciones de Neumología Infantil de los HUD, en San Sebastián, y HUVH, en Barcelona.

Según el tamaño calculado de la muestra necesario para realizar el estudio se necesitaba incluir 58 niños (29 por grupo). Se consiguió incluir 106 niños (51 pretérmino y 55 controles a término) en la visita de seguimiento de los 6 años, aunque la visita intermedia de los 5 años solo la completaron 60 niños. Por lo tanto, se incluyeron un número suficiente de niños, aunque inferior al de otros estudios epidemiológicos multicéntricos publicados(101,104,118,128,229).

6.2. Morbilidad respiratoria tardía

Diversos estudios han destacado que los niños nacidos prematuros tienen una mayor morbilidad respiratoria, y no sólo en el período neonatal (96–99). Además, sabemos que los prematuros con DBP presentan mayor morbilidad respiratoria durante la infancia, pero se conoce menos lo que ocurre en prematuros sanos, sin patología respiratoria. En este sentido, este proyecto se ha centrado en el grupo de prematuros moderados y tardíos (30- 35+6 SG) sanos, sin patología respiratoria, y se ha realizado durante la época preescolar, dado que existen pocos datos acerca del seguimiento de este grupo de recién nacidos pretérmino más allá de los primeros dos años de vida.

Bronquiolitis

Respecto al riesgo de padecer bronquiolitis, un estudio multicéntrico español que incluyó 766 prematuros moderados y tardíos, encontró que el 47,7% de éstos presentaron bronquiolitis durante el primer año de vida, un dato muy similar al

Discusión

encontrado en esta cohorte (45%)(199). Por otro lado, dos estudios, uno español(108) y otro israelí(230), concluyeron que la incidencia de bronquiolitis que precisó ingreso hospitalario era mayor en el grupo de prematuros tardíos estudiados, comparado con una cohorte de recién nacidos a término. Concretamente en el estudio israelí(230), encontraron que el porcentaje de bronquiolitis por VRS en el grupo de prematuros fue del 35,8% mientras que en el grupo de recién nacidos a término fue del 19,6%.

Bronquitis

En nuestra muestra hubo diferencias significativas en el número de bronquitis sibilantes presentadas de los 3 a los 4 años. En este sentido, un 51% de los recién nacidos pretérmino habían presentado algún episodio de bronquitis en el periodo de edad mencionado, mientras que en el caso de los nacidos a término el porcentaje fue bastante menor, concretamente de un 27%. Estos resultados son concordantes con lo publicado por otros autores donde el porcentaje de bronquitis sibilante durante los primeros años de vida fue mayor en el grupo de prematuros (moderados y tardíos) (101,104,128). Concretamente, en el estudio SPRING(104) encontraron que un 66% de los prematuros habían presentado menos de 3 episodios de bronquitis/año entre los 2 y los 6 años, similar a lo que vimos en nuestra muestra, mientras que en el caso de los nacidos a término, fue del 49%, un porcentaje bastante superior a lo encontrado en la nuestra. Moreno et al.(101) encontraron que el porcentaje de prematuros con bronquitis a los 3 años fue del 27%, inferior al porcentaje obtenido en esta cohorte entre los 3 y los 4 años \pm 12 meses (51,16%); sin embargo, fue similar al hallado en el grupo de recién nacidos a término (27,90%).

Bronquitis recurrentes y asma

Respecto al riesgo de padecer bronquitis recurrentes, Moreno et al.(101) objetivaron un descenso paulatino en el porcentaje a medida que aumentaba la edad, siendo de un 13.3% a los 3 años. Otro estudio(128), mostró una tendencia similar aunque con porcentajes del 4.7% para prematuros moderados y tardíos a

los 5 años de edad. En nuestra cohorte, también objetivamos un descenso desde un 18,6% de niños con bronquitis recurrente entre los 3 y los 4 años, hasta un 5,8% entre los 5 y los 6 años. A más largo plazo y respecto al asma, Leps et al.(126) no observaron mayor riesgo de presentar asma a los 7 y 11 años de edad, en el grupo de prematuros moderados y tardíos, aunque sí en edades anteriores (3 y 5 años). Este dato es similar al expuesto recientemente en el estudio PRADIS, en 2020(229), en el que tampoco objetivaron una mayor incidencia de asma en los adolescentes nacidos prematuros moderados o tardíos respecto a la población general. De la misma forma, Abe et al.(118), estudiando una cohorte de prematuros tardíos, no objetivaron la prematuridad como un factor predictor de asma. Otros autores como Morata et al.(123), Voge et al.(119) y Crockett et al.(120), hallaron todo lo contrario, afirmando que la prevalencia de asma era mayor en prematuros, concretamente tardíos, respecto a los recién nacidos a término. En nuestro caso, aunque sólo hemos seguido estos niños hasta la edad de 6 años \pm 12 meses, dado que no se han objetivado diferencias significativas entre ambos grupos ni a los 5 ni a los 6 años, es razonable pensar que no se encontraría una mayor prevalencia de asma en el grupo de prematuros si se continuara el seguimiento durante los años posteriores.

Hospitalización por infecciones respiratorias

Por último, centrándonos en las tasas de hospitalización, en nuestro estudio hemos objetivado diferencias significativas a los 4, 5 y 6 años \pm 12 meses de edad entre ambos grupos, por lo que podemos afirmar que la tasa de hospitalización por infección respiratoria es mayor en el grupo de prematuros durante la época preescolar. En esta línea hay publicados varios estudios que llegan a la misma conclusión, ya se trate de ingresos por bronquiolitis, por bronquitis, asma o bien por neumonías adquiridas en la comunidad(102,103,121,122,127).

Estos datos, confrontan con el hecho de no haber encontrado diferencias en las demás entidades mencionadas más allá de los 4 años, así como en el hecho de no haber objetivado tampoco diferencias en los diferentes parámetros de función pulmonar estudiados, lo que parece incongruente. En este sentido, es posible que el número de episodios de bronquitis o las neumonías disminuyan con la edad,

pero que esos episodios que persisten, sigan siendo severos y precisen hospitalización, siendo entonces la severidad la que no disminuye, aunque sí lo haga el número global de episodios. Por otro lado, existen estudios realizados en adultos jóvenes, como el de Narang et al.(231) en el que estudiaron a jóvenes de 21 años ex-prematuros, en los que no objetivaron alteraciones en la función pulmonar, pero sí síntomas respiratorios habituales, no hallados en el grupo de recién nacidos a término, un dato que se asemeja, aunque a más largo plazo, a lo encontrado en nuestro estudio.

6.3. Función pulmonar

Hemos realizado este estudio en una cohorte de niños en edad preescolar porque a pesar de haberse publicado gran número de artículos acerca de la función pulmonar durante la época de lactante, existen pocos proyectos que hayan estudiado la función pulmonar en etapas posteriores. Este hecho se explicaría por la dificultad técnica que suponía estudiar a este grupo de edad por no poder obtener hasta hace unos años, maniobras adecuadas, válidas y reproducibles, con controles de calidad adecuados. Respecto a la espirometría, tras las recomendaciones elaboradas por el grupo de trabajo de la *ATS/ERS*(152) en 2007, el establecimiento de los valores de normalidad en un grupo de niños españoles mediante el estudio CANDELA(164) en 2008, la publicación de los valores de referencia internacionales en 2012 por Quanjer et al.(165), y la validación posterior en 2018 por Martin et al.(166) de las ecuaciones de la *GLI* y *All Ages* en niños preescolares españoles, el estudio de la función pulmonar en el niño preescolar fue una realidad. Respecto a la medición de las resistencias de la vía aérea mediante pletismografía, fueron la publicación de los valores de referencia de sRaw en preescolares y las recomendaciones para la estandarización de la técnica publicadas en 2010 por el grupo *Asthma UK*(172) las que también permitieron el avance en el estudio de este grupo de edad.

Existen múltiples estudios que demuestran que durante la época del lactante, los prematuros de cualquier edad gestacional presentan una peor función pulmonar comparado con los nacidos a término(139,141-143,153), tal y como vimos nosotros también en nuestra cohorte, en la que claramente objetivamos cómo las

alteraciones (descenso) en la Crs y en el VmaxFRC, presentes a los 6 meses de edad, desaparecían a los 18 meses de edad corregida(210). En la siguiente fase del estudio, en la edad preescolar, hemos confirmado que se mantiene esta recuperación de la función pulmonar y no hemos encontrado ninguna diferencia en las pruebas de función pulmonar realizadas, a excepción del *z-score* de los MMEF a los 4 años preBD y a los 5 años postBD. A diferencia de lo que ocurre en la época del lactante, los resultados obtenidos en los proyectos basados en edades posteriores son mucho más diversos respecto a los de los estudios realizados en lactantes.

En 1998 se publicó un estudio que comparaba prematuros extremos, con y sin DBP, a los 7 años de edad, en el que se objetivó que la función pulmonar de aquellos prematuros sin DBP era similar a la hallada en los recién nacidos a término, siendo inferior en los prematuros que habían tenido displasia broncopulmonar(232). En esta línea, existe otro estudio de Pérez et al.(229) en el que no encontraron diferencias en la función pulmonar en la adolescencia entre aquellos que fueron recién nacidos prematuros moderados y tardíos sin DBP. Otros autores como Kotecha et al.(124) publicaron que continuaba habiendo diferencias, con una peor función pulmonar entre los 8 y los 9 años en aquellos niños que habían nacido prematuros entre 33 y 34 SG comparándola con aquellos que habían nacido a término. Este grupo presentó una mejoría progresiva del FEV₁ en la adolescencia, no siendo así en el grupo de niños nacidos prematuros entre 35 y 36 SG, los cuales presentaron funciones pulmonares similares a las de los nacidos a término.

Sin embargo, debemos destacar que se han publicado gran número de artículos que afirman que la función pulmonar permanece disminuida en preescolares que nacieron pretérmino. En este sentido, Moreno et al.(101) objetivaron una disminución de la función pulmonar a los 3 años de edad respecto a los valores de referencia de la población normal, en niños con antecedentes de bronquitis, a diferencia de lo que se ha encontrado en esta cohorte, que a pesar de encontrar una mayor frecuencia de bronquitis en los prematuros entre los 3 y los 4 años, no se encontraron diferencias en la función pulmonar. Autores como Simpson et al.(233), Verheggen et al.(234), Lombardi et al.(148) y Hakulinen et al.(235),

también encontraron peor función pulmonar en el grupo de prematuros extremos entre los 4 y los 11 años de edad. Por último, Er et al.(236), en un grupo de prematuros tardíos, también encontraron una peor función pulmonar medida mediante oscilometría de impulsos a los 3 y a los 7 años,

6.4. Atopia y otros factores de riesgo

No se encontraron diferencias entre los dos grupos estudiados respecto a padecer dermatitis atópica, rinitis alérgica, requerir alguna intervención quirúrgica a nivel torácico o tener una patología mayor. Lo que hemos visto es que los parámetros dermatitis atópica o rinitis alérgica no contribuyeron de forma significativa en la función pulmonar, por lo que en nuestro estudio la carga atópica no fue relevante al respecto. Un dato que no hemos estudiado es la contribución de estos parámetros (carga atópica) en la morbilidad respiratoria, en la cual parece que varios estudios sí encontraron asociaciones significativas(112,123,125).

Respecto al tabaquismo pasivo no se han encontrado diferencias durante la segunda fase del estudio, respecto al número de padres fumadores, ni en si fumaban en el domicilio o no, y tampoco en el número de cigarrillos fumados. Algunos estudios afirman que la exposición pasiva, influye de forma negativa en la función pulmonar de los niños(125,237), aunque en nuestro estudio no hemos podido encontrar una contribución significativa entre el hábito tabáquico de los padres y la función pulmonar de los niños participantes, un dato similar al hallado por Moreno et al.(101) en su estudio.

6.5. Limitaciones

La principal limitación de este estudio es que no es posible extrapolar los datos obtenidos al conjunto de preescolares nacidos prematuros, dado que este proyecto se ha centrado exclusivamente en el grupo de prematuros moderados y tardíos sanos.

Otra de las limitaciones del estudio es el tamaño muestral, inferior al de otros estudios epidemiológicos multicéntricos publicados(101,104,118,128,229). Así mismo, otra de las limitaciones a destacar ha sido la escasez de datos disponibles

acerca del papel de los virus respiratorios en los episodios infecciosos que padecieron nuestros sujetos a estudio durante el seguimiento. La virología asociada a estos procesos infecciosos hubiera podido ser útil, sin embargo, éste no fue el objetivo principal de este estudio y únicamente se pudieron documentar aquellos casos que requirieron ingreso hospitalario.

Finalmente, podemos afirmar que en nuestra cohorte, las diferencias encontradas en la función pulmonar entre prematuros y recién nacidos a término durante la época de lactante, desaparecen durante la etapa preescolar, a pesar de objetivar una mayor morbilidad respiratoria en los recién nacidos pretérmino que persiste por lo menos hasta los 6 años de edad.

7. CONCLUSIONES

1. La función pulmonar en los recién nacidos prematuros y los recién nacidos a término, estudiada mediante espirometría forzada y resistencias específicas, antes y después del broncodilatador, fue similar a los 4, 5 y 6 años.
2. Se observan diferencias significativas entre prematuros y nacidos a término en los mesoflujos a los 4 y 5 años, pero no en el seguimiento posterior.
3. El número de sujetos afectados de bronquiolitis fue similar en los dos grupos estudiados.
4. La prevalencia de bronquitis entre los 3 y los 4 años, fue significativamente mayor en el grupo de nacidos prematuros, no encontrando diferencias durante los años posteriores.
5. La prevalencia de hospitalizaciones por infecciones respiratorias fue significativamente mayor en el grupo de recién nacidos pretérmino, desde los 3 hasta los 6 años.
6. No se encontraron diferencias en la carga atópica (dermatitis atópica y rinitis alérgica) entre ambos grupos estudiados.

8. ANEXOS

8.1. Anexo 1. Hoja informativa

Hoja de información a los padres y/o tutores. Versión 1.0.

Proyecto de investigación titulado: Estudio de la función pulmonar en la edad preescolar en niños nacidos pretérmino sanos comparada con los nacidos a término

Gracias por dedicar su tiempo a leer este documento de información.

Nos gustaría invitarles a tomar parte en un estudio de investigación para averiguar si la función pulmonar está disminuida en los niños nacidos prematuros en relación a los niños nacidos a término.

Nos dirigimos a ustedes como padres de un niño que ha participado previamente en este estudio en el que se han realizado pruebas de función pulmonar a los 6 y 18 meses de edad.

Objetivos:

El objetivo principal de este estudio es valorar el desarrollo de la función pulmonar en los niños prematuros y averiguar si su capacidad respiratoria está disminuida y los hace más susceptibles a presentar infecciones y problemas respiratorios.

Beneficios:

Es posible que de su participación en este estudio no obtenga un beneficio directo. Sin embargo, además de ayudarnos a conocer mejor los problemas de la función pulmonar en los niños prematuros, la disponibilidad de datos de la función pulmonar en los niños sanos en edad preescolar en los que se no se tiene mucha información nos ayudará también a interpretar mejor los datos de niños enfermos de esta edad.

Procedimientos del estudio:

Si decide participar, las técnicas que realizaremos a su hijo/a no son molestas e incluyen 2 pruebas en las que únicamente tienen que soplar o respirar con normalidad a través de un aparato. Las pruebas las repetiremos 15 minutos después de administrarles salbutamol inhalado (el medicamento inhalado tiene un efecto limitado en la vía aérea), 4 pulsaciones (400 microgramos) con una cámara espaciadora. El motivo es comprobar si con este medicamento presentan o no una mejoría de su función pulmonar.

Se trata de un medicamento seguro que se utiliza habitualmente tanto en las consultas de neumología infantil como en los centros de salud y en urgencias de pediatría para el diagnóstico y tratamiento de niños con asma. En ocasiones, puede producir temblor, taquicardia (aumento de la frecuencia cardiaca) y/o nerviosismo que generalmente son transitorios y suelen ceder en pocos minutos.

Se realizarán 3 mediciones una vez al año, a los 4, 5 y 6 años de edad. La duración total de la prueba en cada visita será de una hora.

Molestias y posibles riesgos:

La realización de estas pruebas conlleva la molestia de acudir 3 veces al laboratorio de función pulmonar para la realización de las pruebas.

Estas pruebas no se realizarían de forma ordinaria a su hijo si no participara en este estudio, y aunque son unas pruebas seguras, se ha considerado adecuado contratar una póliza de seguro, que se ajusta a la legislación vigente que proporcionará compensación o indemnización en caso de menoscabo de su salud o de lesiones que pudieran producirse en relación con la participación de su hijo en el estudio.

Protección de datos personales:

De acuerdo con la Ley 15/1999 de Protección de Datos de Carácter Personal, los datos personales que se obtengan serán los necesarios para cubrir los fines del estudio. En ninguno de los informes del estudio aparecerá su nombre, y su

identidad no será revelada a persona alguna salvo para cumplir con los fines del estudio, y en el caso de urgencia médica o requerimiento legal. Cualquier información de carácter personal que pueda ser identificable será conservada por métodos informáticos en condiciones de seguridad por los centros investigadores. El acceso a dicha información quedará restringido al personal de los mismos, designado al efecto o a otro personal autorizado que estará obligado a mantener la confidencialidad de la información.

De acuerdo con la ley vigente, tiene usted derecho al acceso de sus datos personales; asimismo, y si está justificado, tiene derecho a su rectificación y cancelación. Si así lo desea, deberá solicitarlo al médico que le atiende en este estudio.

De acuerdo con la legislación vigente, tiene derecho a ser informado de los datos relevantes para su salud que se obtengan en el curso del estudio. Esta información se le comunicará si lo desea; en el caso de que prefiera no ser informado, su decisión se respetará.

Si necesita más información sobre este estudio puede contactar con el investigador responsable.

Su participación en el estudio es totalmente voluntaria, y si decide no participar recibirá todos los cuidados médicos que necesite y la relación con el equipo médico que le atiende no se verá afectada.

8.2. Anexo 2. Consentimiento informado

Título del Estudio: **Desarrollo de la función pulmonar en lactantes pretérminos sanos durante los primeros seis años de vida**

Yo,..... en calidad de..... de.....

(nombre y apellidos) (relación con el participante) (nombre del participante)

He leído la hoja de información que se me ha entregado.

He podido hacer preguntas sobre el estudio.

He recibido respuestas satisfactorias a mis preguntas.

He recibido suficiente información sobre el estudio.

He hablado con:

.....

(nombre del investigador)

Comprendo que la participación es voluntaria.

Comprendo que puedo retirarme del estudio

1. Cuando quiera.
2. Sin tener que dar explicaciones.
3. Sin que esto repercuta en los cuidados médicos.

Y presto mi conformidad a queparticipe en este estudio.

(nombre del participante)

Fecha:

Firma del padre/madre/tutor

Fecha:

Firma del investigador

8.3. Anexo 3. Cuestionario

- Código del centro:
- Código del paciente:
- Fecha:
- Edad del niño/a:
- Exploración física:
 - o Peso
 - o Talla

Hábito tabáquico en la familia durante el año previo

- Madre fuma: Sí No
 - o Fuma en casa: Sí No
 - o Menos de 10 cigarrillos Entre 10 y 19 cigarrillos Más de 19 cigarrillos
- Padre fuma: Sí No
 - o Fuma en casa: Sí No
 - o Menos de 10 cigarrillos Entre 10 y 19 cigarrillos Más de 19 cigarrillos
- Número de personas que fuman en casa:

Patología respiratoria y atópica del paciente

Bronquitis aguda (episodios posteriores)) Sí No Con ingreso hospitalario Sí No

Número de ingresos por bronquitis (independientes de la bronquiolitis):

Número de bronquitis (independientes de la bronquiolitis):

Número total de bronquitis (incluyendo la bronquiolitis):

Número total de ingresos por bronquitis (incluyendo la bronquiolitis):

Fecha del último episodio de bronquitis ___/___/___

Edad en el último episodio de bronquitis:

Aislamiento de virus en los ingresos por bronquitis: Sí No

Ingreso 1) VRS Influenza Parainfluenza Adenovirus Metapneumovirus

Otro (especificar):

Anexos

Ingreso 2) VRS Influenza Parainfluenza Adenovirus Metapneumovirus

Otro (especificar):

Ingreso 3) VRS Influenza Parainfluenza Adenovirus Metapneumovirus

Otro (especificar):

Indique si ha presentado alguna de estas patologías *desde la última visita* y el número de ellas:

o Neumonía No Sí Número:

Fecha última neumonía: ___/___/___

o Otitis media aguda supurada No Sí Número:

o Otitis media aguda no supurada No Sí Número:

o Faringitis aguda No Sí Número:

o Catarro de vías altas No Sí Número:

o Fiebre sin foco (virasis) No Sí Número:

o Laringitis aguda No Sí Número:

¿Ha tenido alguna infección respiratoria en las últimas 3 semanas?

No Sí (asintomático durante cuantos días?) Sí y todavía tiene síntomas

¿Presenta dermatitis atópica? Sí No

¿Presenta rinitis crónica? Sí No

¿Ha sufrido cirugía torácica? Sí No

¿Ha presentado otra patología mayor? Sí No Describir:

¿Ha tomado *desde la última visita* algún medicamento para problemas respiratorios?:

Corticoides inhalados Salbutamol inhalado Bromuro de ipratropio

Montelukast Otros (especificar):

¿Está tomando actualmente algún medicamento?:

Antibióticos Corticoides inhalados Salbutamol inhalado Bromuro de ipratropio Montelukast Otros (especificar):

Especificar horas desde la última medicación broncodilatadora:

Vacunas administradas

§ Difteria Tétanos Tos ferina Meningococo C Haemophilus

Hepatitis B Triple vírica Gripe Neumococo Varicela

8.4. Anexo 4. Hoja de recogida de datos

Código del paciente:

Código del centro:

Fecha de nacimiento:

Fecha de visita:

Edad:

Sexo:

Talla (cm):

Recogida variables exploración y función pulmonar

✓ Exploración actual:

Auscultación: normal **sibilantes** **crepitantes**

ESPIROMETRÍA							
Prebroncodilatación			Postbroncodilatación			Variación	
	Valor absoluto	% teórico	Valor absoluto	% teórico	Variación		
					Valor previo	Valor teórico	
FVC (L)							
FEV _{0,5} (L)							
FEV _{0,75} (L)							
FEV ₁ (L)							
PEF (L/s)							
FEF _{25%} (L/s)							
FEF _{50%} (L/s)							
FEF _{75%} (L/s)							
FEF _{25/75%}							
FET							
FETPEF							
VBEex							
FEV ₁ /FVC(%)							
FEV _{0,75} /FVC(%)							
FEV _{0,5} /FVC(%)							

sRaw

	Prebroncodilatación					Postbroncodilatación				
	Best Med 1	Best Med 2	Best Med 3	Medi ana	z- score	Best Med 1	Best Med 2	Best Med 3	Medi ana	z- score
sRtot (kPa/s)										
sReff (kPa/s)										
Fr resp										

CONTROL CALIDAD ESPIROMETRÍA

Se realizará tanto en la espirometría basal como en la postbroncodilatadora. Según corresponda asignar valor numérico (0 o 1) o marcar la casilla. Sumar los valores numéricos (valor máximo 5)

- | ✓ A. Inicio de la prueba: | Sí | No |
|--|--------------------------|--------------------------|
| - Inicio visualmente rápido de la espiración forzada: | 1 | 0 |
| - Peak flow visulamente definido | 1 | 0 |
| - Volumen extrapolado < 0,08 L de la curva con mejor FVC | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| - Volumen extrapolado /FVC < 12,5% | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| - FETPET < 0,12 seg. | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| ✓ B. Curso de la maniobra | | |
| - Curva espiratoria visualmente correcta | 1 | 0 |
| ✓ C. Final de la prueba | | |
| - Fin de la curva visualmente correcta, con meseta en curva volumen tiempo. Sin cortes o interrupciones. | 1 | 0 |
| ✓ D. Repetibilidad | | |
| - FVC, FVEt de 2 curvas aceptables < 10% o < 0,1L entre ellas | 1 | 0 |

Puntuación (sobre 5):

Si no se cumple el criterio C: El pico de flujo y la medida de FEVt se pueden recoger.

- ✓ **Número de maniobras realizadas:**
- ✓ **Número de maniobras aceptables:**

Comentarios:

CONTROL CALIDAD sRaw

	Sí	No
- Frecuencia respiratoria entre 30 y 45 respiraciones/minuto	0	1
- Asas respiratorias paralelas	0	1
- Asas respiratorias de forma y tamaño similar	0	1
- Asas respiratorias razonablemente cerradas a flujo cero	0	1
- Asas respiratorias sin distorsiones obvias de la respiración (cierre glótico, tos, hablar)	0	1
- Más de una prueba aceptable.	0	1

(Realizarlo en la prueba basal y en la prueba postbroncodilatadora). Total:

9. BIBLIOGRAFÍA

1. Who: Recommended Definitions, Terminology and Format for Statistical Tables Related to The Perinatal Period And Use of A New Certificate For Cause of Perinatal Deaths. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 1977;56(3):247-53.
2. Nacimientos prematuros [Internet]. Organización Mundial de la Salud. 2018 [citado 10 de septiembre de 2020]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/preterm-birth>
3. Kramer MS, Papageorghiou A, Culhane J, Bhutta Z, Goldenberg RL, Gravett M, et al. Challenges in defining and classifying the preterm birth syndrome. *Am J Obstet Gynecol.* 2012;206(2):108-12.
4. Tucker J, McGuire W. Epidemiology of preterm birth. *BMJ.* 2004;329(7467):675-8.
5. Rodríguez SR. El recién nacido prematuro. *Protoc diagn ter pediater.* 8:68-77.
6. Goldenberg RL, Culhane JF, Iams JD, Romero R. Epidemiology and causes of preterm birth. *Lancet.* 2008;371(9606):75-84.
7. Souza RT, Cecatti JG, Passini R, Tedesco RP, Lajos GJ, Nomura ML, et al. The Burden of Provider-Initiated Preterm Birth and Associated Factors: Evidence from the Brazilian Multicenter Study on Preterm Birth (EMIP). *PLoS One.* 2016;11(2):e0148244.
8. Vogel JP, Lee AC, Souza JP. Maternal morbidity and preterm birth in 22 low- and middle-income countries: a secondary analysis of the WHO Global Survey dataset. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2014;14:56.
9. Zeitlin J, Szamotulska K, Drewniak N, Mohangoo AD, Chalmers J, Sakkeus L, et al. Preterm birth time trends in Europe: a study of 19 countries. *BJOG-Int J Obstet Gy.* 2013;120(11):1356-65.
10. Kiserud T, Piaggio G, Carroli G, Widmer M, Carvalho J, Neerup Jensen L, et al. The World Health Organization Fetal Growth Charts: A Multinational Longitudinal Study of Ultrasound Biometric Measurements and Estimated Fetal Weight. *PLoS Med.* 2017;14(1):e1002220.
11. Papageorghiou AT, Ohuma EO, Altman DG, Todros T, Ismail LC, Lambert A, et al. International standards for fetal growth based on serial ultrasound measurements: the Fetal Growth Longitudinal Study of the INTERGROWTH-21st Project. *Lancet.* 2014;384(9946):869-79.

Bibliografía

12. Santesteban E, Latorre PM, Azpeitia A, Loureiro B, Madrid IM, Valls A. Resultados de la asistencia neonatal de los muy prematuros en la red sanitaria del País Vasco. 2013. Report No.: D-13-11.
13. Nacimientos por tipo de parto, tiempo de gestación y grupo de edad de la madre. [Internet]. INE. Instituto Nacional de Estadística. 2018 [citado 4 de diciembre de 2020]. Disponible en: <https://www.ine.es/jaxi/Datos.htm?path=/t20/e301/nacim/a2018/&file=01011.px#!tabs-tabla>
14. Nacimientos por tipo de parto, peso del nacido y grupo de edad de la madre. [Internet]. INE. Instituto Nacional de Estadística. 2018 [citado 4 de diciembre de 2020]. Disponible en: <https://www.ine.es/jaxi/Datos.htm?path=/t20/e301/nacim/a2018/&file=01012.px#!tabs-tabla>
15. SEN1500. Análisis de resultados de los datos de morbilidad 2018 [Internet]. Sociedad Española de Neonatología; 2018 [citado 20 de abril de 2022]. (Informe anual SEN1500). Disponible en: <https://www.seneo.es/index.php/comisiones/comisiones/redes-neonatales/sen1500/sen1500-morbimortalidad/100-comisiones/redes-neonatales/599-informes-anales-de-morbi-mortalidad>
16. Nacimientos por tipo de parto, tiempo de gestación y grupo de edad de la madre. [Internet]. INE. Insituto Nacional de Estadística. 2020 [citado 20 de abril de 2022]. Disponible en: <https://www.ine.es/jaxi/Datos.htm?tpx=23775>
17. Nacimientos por tipo de parto, peso del nacido y grupo de edad de la madre. [Internet]. INE. Insituto Nacional de Estadística. 2020 [citado 20 de abril de 2022]. Disponible en: <https://www.ine.es/jaxi/Datos.htm?tpx=50431>
18. Purisch SE, Gyamfi-Bannerman C. Epidemiology of preterm birth. *Semin Perinatol.* 2017;41(7):387-91.
19. Martin JA. Births in the United States, 2018. *NCHS Data Brief.* 2019;(346):8.
20. Schaaf JM, Liem SMS, Mol BWJ, Abu-Hanna A, Ravelli ACJ. Ethnic and racial disparities in the risk of preterm birth: a systematic review and meta-analysis. *Am J Perinatol.* 2013;30(6):433-50.
21. Macones GA, Parry S, Elkousy M, Clothier B, Ural SH, Strauss JF. A polymorphism in the promoter region of TNF and bacterial vaginosis: preliminary

evidence of gene-environment interaction in the etiology of spontaneous preterm birth. *Am J Obstet Gynecol.* 2004;190(6):1504-8.

22. Wang H, Parry S, Macones G, Sammel MD, Kuivaniemi H, Tromp G, et al. A functional SNP in the promoter of the SERPINH1 gene increases risk of preterm premature rupture of membranes in African Americans. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2006;103(36):13463-7.

23. Kozuki N, Lee AC, Silveira MF, Sania A, Vogel JP, Adair L, et al. The associations of parity and maternal age with small-for-gestational-age, preterm, and neonatal and infant mortality: a meta-analysis. *BMC Public Health.* 2013;13(Suppl 3):S2.

24. Ferrero DM, Larson J, Jacobsson B, Di Renzo GC, Norman JE, Martin JN, et al. Cross-Country Individual Participant Analysis of 4.1 Million Singleton Births in 5 Countries with Very High Human Development Index Confirms Known Associations but Provides No Biologic Explanation for 2/3 of All Preterm Births. *PLoS One.* 2016;11(9):e0162506.

25. Kazemier BM, Buijs PE, Mignini L, Limpens J, de Groot CJM, Mol BWJ, et al. Impact of obstetric history on the risk of spontaneous preterm birth in singleton and multiple pregnancies: a systematic review. *BJOG-Int J Obstet Gy.* 2014;121(10):1197-208; discussion 1209.

26. Wendt A, Gibbs CM, Peters S, Hogue CJ. Impact of Increasing Interpregnancy Interval on Maternal and Infant Health. *Paediatr Perinat Epidemiol.* 2012;26(0 1):239-58.

27. Keirse MJNC, Hanssens M, Devlieger H. Trends in preterm births in Flanders, Belgium, from 1991 to 2002. *Paediatr Perinat Epidemiol.* 2009;23(6):522-32.

28. Jakobsson M, Gissler M, Paavonen J, Tapper AM. The incidence of preterm deliveries decreases in Finland. *BJOG-Int J Obstet Gy.* 2008;115(1):38-43.

29. Haahr T, Ersbøll AS, Karlsen MA, Svare J, Sneider K, Hee L, et al. Treatment of bacterial vaginosis in pregnancy in order to reduce the risk of spontaneous preterm delivery - a clinical recommendation. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2016;95(8):850-60.

30. Olson-Chen C, Balaram K, Hackney DN. Chlamydia trachomatis and Adverse Pregnancy Outcomes: Meta-analysis of Patients With and Without Infection.

Matern Child Health J. 2018;22(6):812-21.

31. Galinsky R, Polglase GR, Hooper SB, Black MJ, Moss TJM. The Consequences of Chorioamnionitis: Preterm Birth and Effects on Development. *J Pregnancy*. 2013;412831:1-11.

32. Cunnington M, Kortsalioudaki C, Heath P. Genitourinary pathogens and preterm birth. *Curr Opin Infect Dis*. 2013;26(3):219-30.

33. Xiao PL, Zhou YB, Chen Y, Yang MX, Song XX, Shi Y, et al. Association between maternal HIV infection and low birth weight and prematurity: a meta-analysis of cohort studies. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2015;15:245.

34. Huang Q t, Huang Q, Zhong M, Wei S s, Luo W, Li F, et al. Chronic hepatitis C virus infection is associated with increased risk of preterm birth: a meta-analysis of observational studies. *J Viral Hepat*. 2015;22(12):1033-42.

35. Desai M, ter Kuile FO, Nosten F, McGready R, Asamo K, Brabin B, et al. Epidemiology and burden of malaria in pregnancy. *Lancet Infect Dis*. 2007;7(2):93-104.

36. Qin J, Yang T, Xiao S, Tan H, Feng T, Fu H. Reported Estimates of Adverse Pregnancy Outcomes among Women with and without Syphilis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One*. 2014;9(7):e102203.

37. Committee on Practice Bulletins—Obstetrics, The American College of Obstetricians and Gynecologists. Practice bulletin no. 130: prediction and prevention of preterm birth. *Obstet Gynecol*. 2012;120(4):964-73.

38. Barros-Silva J, Pedrosa AC, Matias A. Sonographic measurement of cervical length as a predictor of preterm delivery: a systematic review. *J Perinat Med*. 2014;42(3):281-93.

39. Conde-Agudelo A, Rosas-Bermudez A, Castaño F, Norton MH. Effects of birth spacing on maternal, perinatal, infant, and child health: a systematic review of causal mechanisms. *Stud Fam Plann*. 2012;43(2):93-114.

40. Ananth CV, Berkowitz GS, Savitz DA, Lapinski RH. Placental abruption and adverse perinatal outcomes. *JAMA*. 1999;282(17):1646-51.

41. Crane JM, van den Hof MC, Dodds L, Armson BA, Liston R. Neonatal outcomes with placenta previa. *Obstet Gynecol*. 1999;93(4):541-4.

42. Many A, Hill LM, Lazebnik N, Martin JG. The association between polyhydramnios and preterm delivery. *Obstet Gynecol*. 1995;86(3):389-91.

43. Fox NS, Roman AS, Stern EM, Gerber RS, Saltzman DH, Rebarber A. Type of congenital uterine anomaly and adverse pregnancy outcomes. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2014;27(9):949-53.
44. Chen YH, Lin HC, Chen SF, Lin HC. Increased risk of preterm births among women with uterine leiomyoma: a nationwide population-based study. *Hum Reprod.* 2009;24(12):3049-56.
45. Purisch SE, DeFranco EA, Muglia LJ, Odibo AO, Stamilio DM. Preterm birth in pregnancies complicated by major congenital malformations: a population-based study. *Am J Obstet Gynecol.* 2008;199(3):287.e1-8.
46. Mol BWJ, Roberts CT, Thangaratnam S, Magee LA, Groot CJM de, Hofmeyr GJ. Pre-eclampsia. *The Lancet.* 2016;387:999-1011.
47. Rahman MM, Abe SK, Rahman MS, Kanda M, Narita S, Bilano V, et al. Maternal anemia and risk of adverse birth and health outcomes in low- and middle-income countries: systematic review and meta-analysis. *Am J Clin Nutr.* 2016;103(2):495-504.
48. Marchi J, Berg M, Dencker A, Olander EK, Begley C. Risks associated with obesity in pregnancy, for the mother and baby: a systematic review of reviews. *Obes Rev.* 2015;16(8):621-38.
49. Ray JG, Vermeulen MJ, Shapiro JL, Kenshole AB. Maternal and neonatal outcomes in pregestational and gestational diabetes mellitus, and the influence of maternal obesity and weight gain: the DEPOSIT study. *Diabetes Endocrine Pregnancy Outcome Study in Toronto. QJM.* 2001;94(7):347-56.
50. Saccone G, Perriera L, Berghella V. Prior uterine evacuation of pregnancy as independent risk factor for preterm birth: a systematic review and metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol.* 2016;214(5):572-91.
51. Lemmers M, Verschoor M a. C, Hooker AB, Opmeer BC, Limpens J, Huirne J a. F, et al. Dilatation and curettage increases the risk of subsequent preterm birth: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod.* 2016;31(1):34-45.
52. Sapkota A, Chelikowsky AP, Nachman KE, Cohen AJ, Ritz B. Exposure to particulate matter and adverse birth outcomes: A comprehensive review and meta-analysis. *Air Qual Atmos Health.* 2012;5(4):369-81.
53. Lamichhane DK, Leem JH, Lee JY, Kim HC. A meta-analysis of exposure to particulate matter and adverse birth outcomes. *Environ Health Toxicol.*

2015;30:e2015011.

54. Faber T, Kumar A, Mackenbach JP, Millett C, Basu S, Sheikh A, et al. Effect of tobacco control policies on perinatal and child health: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Public Health*. 2017;2(9):420-37.

55. Forray A. Substance use during pregnancy. *F1000Res*. 2016;5:F1000 Faculty Rev-887.

56. Kesmodel U, Olsen SF, Secher NJ. Does alcohol increase the risk of preterm delivery? *Epidemiology*. 2000;11(5):512-8.

57. Khashan AS, McNamee R, Abel KM, Mortensen PB, Kenny LC, Pedersen MG, et al. Rates of preterm birth following antenatal maternal exposure to severe life events: a population-based cohort study. *Hum Reprod*. 2009;24(2):429-37.

58. Vos AA, Posthumus AG, Bonsel GJ, Steegers EAP, Denktas S. Deprived neighborhoods and adverse perinatal outcome: a systematic review and meta-analysis. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2014;93(8):727-40.

59. Hill A, Pallitto C, McCleary-Sills J, Garcia-Moreno C. A systematic review and meta-analysis of intimate partner violence during pregnancy and selected birth outcomes. *Int J Gynaecol Obstet*. 2016;133(3):269-76.

60. Ruiz M, Goldblatt P, Morrison J, Kukla L, Švancara J, Riitta-Järvelin M, et al. Mother's education and the risk of preterm and small for gestational age birth: a DRIVERS meta-analysis of 12 European cohorts. *J Epidemiol Community Health*. 2015;69(9):826-33.

61. Joshi S, Kotecha S. Lung growth and development. *Early Hum Dev*. 2007;83(12):789-94.

62. Kotecha S. Lung growth for beginners. *Paediatr Respir Rev*. 2000;1(4):308-13.

63. Kotecha SJ, Dunstan FD, Kotecha S. Long term respiratory outcomes of late preterm-born infants. *Semin Fetal Neonat M*. 2012;17(2):77-81.

64. Gilbert W. The cost of prematurity: quantification by gestational age and birth weight. *Obstet Gynecol*. 2003;102(3):488-92.

65. Crowley P. Prophylactic corticosteroids for preterm birth. The Cochrane Collaboration, editor. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 1996;Issue 1:Art. No.: CD000065.

66. Rojas-Reyes MX, Morley CJ, Soll R. Prophylactic versus selective use of

surfactant in preventing morbidity and mortality in preterm infants. Cochrane Neonatal Group, editor. Cochrane Database of Sys Rev. 2012;14(3):CD000510.

67. Soll R, Özek E. Prophylactic animal derived surfactant extract for preventing morbidity and mortality in preterm infants. Cochrane Neonatal Group, editor. Cochrane Database of Sys Rev. 1997;4:CD000511.

68. Mejorar la supervivencia y el bienestar de los recién nacidos [Internet]. Organización Mundial de la Salud. 2020 [citado 3 de diciembre de 2020]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/newborns-reducing-mortality>

69. Ely DM, Driscoll AK. Infant Mortality in the United States, 2018: Data From the Period Linked Birth/Infant Death File. Natl Vital Stat Rep. 2020;69(7):1-18.

70. Tablas de mortalidad por año, comunidades y ciudades autónomas, sexo, edad y funciones. [Internet]. INE. Instituto Nacional de Estadística. 2020 [citado 20 de abril de 2022]. Disponible en: <https://www.ine.es/jaxiT3/Datos.htm?t=27154#!tabs-tabla>

71. Harrison MS, Goldenberg RL. Global burden of prematurity. Semin Fetal Neonatal Med. 2016;21(2):74-9.

72. Copper RL, Goldenberg RL, Creasy RK, DuBard MB, Davis RO, Entman SS, et al. A multicenter study of preterm birth weight and gestational age-specific neonatal mortality. Am J Obstet Gynecol. 1993;168(1 Pt 1):78-84.

73. Belizán JM, McClure EM, Goudar SS, Pasha O, Esamai F, Patel A, et al. Neonatal death in Low-Middle Income Countries: A Global Network Study. Am J Perinatol. 2012;29(8):649-56.

74. Meadow W, Lee G, Lin K, Lantos J. Changes in mortality for extremely low birth weight infants in the 1990s: implications for treatment decisions and resource use. Pediatrics. 2004;113(5):1223-9.

75. Moro M, Figueras-Aloy J, Fernández C, Doménech E, Jiménez R, Pérez-Rodríguez J, et al. Mortality for newborns of birthweight less than 1500 g in Spanish neonatal units (2002-2005). Am J Perinatol. noviembre de 2007;24(10):593-601.

76. Vogel JP, Chawanpaiboon S, Moller AB, Watananirun K, Bonet M, Lumbiganon P. The global epidemiology of preterm birth. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. 2018;52:3-12.

Bibliografía

77. Manuck TA, Rice MM, Bailit JL, Grobman WA, Reddy UM, Wapner RJ, et al. Preterm Neonatal Morbidity and Mortality by Gestational Age: A Contemporary Cohort. *Am J Obstet Gynecol*. 2016;215(1):103.e1-103.e14.
78. Sánchez Luna M, Moreno Hernando J, Botet Mussons F, Fernández Lorenzo JR, Herranz Carrillo G, Rite Gracia S, et al. Displasia broncopulmonar: definiciones y clasificación. *An Pediatr (Barc)*. 2013;79(4):262.e1-262.e6.
79. Pérez Pérez G, Navarro Merino M. Displasia broncopulmonar y prematuridad. Evolución respiratoria a corto y a largo plazo. *An Pediatr (Barc)*. 2010;72(1):79.e1-79.e16.
80. Abman SH, Bancalari EH, Jobe A. The Evolution of Bronchopulmonary Dysplasia after 50 Years. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017;195(4):421-4.
81. Jobe AH, Bancalari EH. Controversies about the definition of bronchopulmonary dysplasia at 50 years. *Acta Paediatr*. 2017;106(5):692-3.
82. Abman SH, Collaco JM, Shepherd EG, Keszler M, Cuevas-Guaman M, Welty SE, et al. Interdisciplinary Care of Children with Severe Bronchopulmonary Dysplasia. *J Pediatr*. 2017;181:12-28.
83. Jobe AH, Bancalari EH. Bronchopulmonary dysplasia. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;163(7):1723-9.
84. Higgins RD, Jobe AH, Koso-Thomas M, Bancalari E, Viscardi RM, Hartert TV, et al. Bronchopulmonary Dysplasia: Executive Summary of a Workshop. *J Pediatr*. 2018;197:300-8.
85. Jensen EA, Dysart K, Gantz MG, McDonald S, Bamat NA, Keszler M, et al. The Diagnosis of Bronchopulmonary Dysplasia in Very Preterm Infants. An Evidence-based Approach. *Am J Respir Crit Care Med*. 2019;200(6):751-9.
86. Pérez L, Pérez T, Pérez A, Muedra MS, Gormaz M, Izquierdo I. Clasificación de la «nueva» displasia broncopulmonar: ¿cuál debemos emplear? En: I CONGRESO DIGITAL AEP Libro de comunicaciones y casos clínicos [Internet]. 2020 [citado 25 de abril de 2022]. (Neonatología). Disponible en: <https://www.aepeventosdigitales.com/files/909/libro/661/#zoom=z>
87. Coalson JJ. Pathology of bronchopulmonary dysplasia. *Semin Perinatol*. 2006;30(4):179-84.
88. Kinsella JP, Greenough A, Abman SH. Bronchopulmonary dysplasia. *Lancet*. 2006;367(9520):1421-31.

89. Day CL, Ryan RM. Bronchopulmonary dysplasia: new becomes old again! *Pediatr Res.* 2017;81(1):210-3.
90. Northway WH, Moss RB, Carlisle KB, Parker BR, Popp RL, Pitlick PT, et al. Late pulmonary sequelae of bronchopulmonary dysplasia. *N Engl J Med.* 1990;323(26):1793-9.
91. Bhandari A, Panitch HB. Pulmonary outcomes in bronchopulmonary dysplasia. *Semin Perinatol.* 2006;30(4):219-26.
92. Carbonell-Estrany X, Quero J, Iris Study Group. Hospitalization rates for respiratory syncytial virus infection in premature infants born during two consecutive seasons. *Pediatr Infect Dis J.* 2001;20(9):874-9.
93. Ramos-Navarro C, Maderuelo-Rodríguez E, Concheiro-Guisán A, Pérez-Tarazona S, Rueda-Esteban S, Sánchez-Torres A, et al. Risk factors and bronchopulmonary dysplasia severity: data from the Spanish Bronchopulmonary Dysplasia Research Network. *Eur J Pediatr.* 2021;14.
94. Baraldi E, Filippone M, Trevisanuto D, Zanardo V, Zacchello F. Pulmonary function until two years of life in infants with bronchopulmonary dysplasia. *Am J Respir Crit Care Med.* 1997;155(1):149-55.
95. Bryan MH, Hardie MJ, Reilly BJ, Swyer PR. Pulmonary function studies during the first year of life in infants recovering from the respiratory distress syndrome. *Pediatrics.* 1973;52(2):169-78.
96. Goldman SL, Gerhardt T, Sonni R, Feller R, Hehre D, Tapia JL, et al. Early prediction of chronic lung disease by pulmonary function testing. *J Pediatr.* 1983;102(4):613-7.
97. Boyle EM, Johnson S, Manktelow B, Seaton SE, Draper ES, Smith LK, et al. Neonatal outcomes and delivery of care for infants born late preterm or moderately preterm: a prospective population-based study. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2015;100(6):479-85.
98. Ghartey K, Coletta J, Lizarraga L, Murphy E, Ananth CV, Gyamfi-Bannerman C. Neonatal respiratory morbidity in the early term delivery. *Am J Obstet Gynecol.* 2012;207(4):292.e1-4.
99. Isayama T, Lewis-Mikhael AM, O'Reilly D, Beyene J, McDonald SD. Health Services Use by Late Preterm and Term Infants From Infancy to Adulthood: A Meta-analysis. *Pediatrics.* 2017;140(1):e20170266.

100. Tickell KD, Lokken EM, Schaafsma TT, Goldberg J, Lannon SMR. Lower respiratory tract disorder hospitalizations among children born via elective early-term delivery. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2016;29(11):1871-6.
101. Moreno-Galdó A, Pérez-Yarza EG, Ramilo O, Rubí T, Escribano A, Torres A, et al. Recurrent wheezing during the first 3 years of life in a birth cohort of moderate-to-late preterm infants. *Pediatr Allergy Immunol.* 2020;31(2):124-32.
102. Paranjothy S, Dunstan F, Watkins WJ, Hyatt M, Demmler JC, Lyons RA, et al. Gestational age, birth weight, and risk of respiratory hospital admission in childhood. *Pediatrics.* 2013;132(6):e1562-1569.
103. Figueras-Aloy J, Manzoni P, Paes B, Simões EAF, Bont L, Checchia PA, et al. Defining the Risk and Associated Morbidity and Mortality of Severe Respiratory Syncytial Virus Infection Among Preterm Infants Without Chronic Lung Disease or Congenital Heart Disease. *Infect Dis Ther.* 2016;5(4):417-52.
104. Carbonell-Estrany X, Pérez-Yarza EG, García LS, Cabañas JMG, Bòria EV, Atienza BB, et al. Long-Term Burden and Respiratory Effects of Respiratory Syncytial Virus Hospitalization in Preterm Infants—The SPRING Study. *PLOS ONE.* 2015;10(5):e0125422.
105. National Collaborating Centre for Women's and Children's Health (UK). Bronchiolitis: Diagnosis and Management of Bronchiolitis in Children [Internet]. London: National Institute for Health and Care Excellence (UK); 2015 [citado 22 de noviembre de 2020]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK299243/>
106. Shi T, McAllister DA, O'Brien KL, Simoes EAF, Madhi SA, Gessner BD, et al. Global, regional, and national disease burden estimates of acute lower respiratory infections due to respiratory syncytial virus in young children in 2015: a systematic review and modelling study. *Lancet.* 2017;390(10098):946-58.
107. Protocolos Diagnósticos y Terapéuticos en Neumología Pediátrica. *Protoc diagn ter pediatr.* 2017;1:85-102.
108. Sánchez Luna M, Fernández-Pérez C, Bernal JL, Elola FJ. Spanish population-study shows that healthy late preterm infants had worse outcomes one year after discharge than term-born infants. *Acta Paediatr.* 2018;
109. GEMA 5.2. Guía Española para el manejo del asma. Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica; 2022.

110. Global Initiative for Asthma (GINA). Asthma Management and Prevention. [Internet]. 2020. Disponible en: https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2020/04/Main-pocket-guide_2020_04_03-final-wms.pdf
111. Taussig LM, Wright AL, Holberg CJ, Halonen M, Morgan WJ, Martinez FD. Tucson Children's Respiratory Study: 1980 to present. *J Allergy Clin Immunol*. 2003;111(4):661-75.
112. Henderson J, Granell R, Heron J, Sherriff A, Simpson A, Woodcock A, et al. Associations of wheezing phenotypes in the first 6 years of life with atopy, lung function and airway responsiveness in mid-childhood. *Thorax*. 2008;63(11):974-80.
113. Smith JA, Drake R, Simpson A, Woodcock A, Pickles A, Custovic A. Dimensions of respiratory symptoms in preschool children: population-based birth cohort study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008;177(12):1358-63.
114. Simpson A, Tan VYF, Winn J, Svensén M, Bishop CM, Heckerman DE, et al. Beyond atopy: multiple patterns of sensitization in relation to asthma in a birth cohort study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010;181(11):1200-6.
115. Mumany M. Estudio de la función pulmonar en preescolares con bronquitis sibilantes recurrentes o asma del preescolar. Universitat Autònoma de Barcelona; 2017.
116. Pedersen SE, Hurd SS, Lemanske RF, Becker A, Zar HJ, Sly PD, et al. Global strategy for the diagnosis and management of asthma in children 5 years and younger. *Pediatr Pulmonol*. 2011;46(1):1-17.
117. Matías V, San Feliciano L, Fernández JE, Lapeña S, Garrido E, Ardura J, et al. Host and environmental factors influencing respiratory secretion of pro-wheezing biomarkers in preterm children. *Pediatr Allergy Immunol*. 2012;23(5):441-7.
118. Abe K, Shapiro-Mendoza CK, Hall LR, Satten GA. Late preterm birth and risk of developing asthma. *J Pediatr*. 2010;157(1):74-8.
119. Voge GA, Katusic SK, Qin R, Juhn YJ. Risk of Asthma in Late Preterm Infants: A Propensity Score Approach. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2015;3(6):905-10.
120. Crockett LK, Brownell MD, Heaman MI, Ruth CA, Prior HJ. Examining Early Childhood Health Outcomes of Children Born Late Preterm in Urban Manitoba. *Matern Child Health J*. 2017;21(12):2141-8.
121. Haataja P, Korhonen P, Ojala R, Hirvonen M, Paassilta M, Gissler M, et al.

Asthma and atopic dermatitis in children born moderately and late preterm. *Eur J Pediatr.* 2016;175(6):799-808.

122. Leung JYY, Lam HS, Leung GM, Schooling CM. Gestational Age, Birthweight for Gestational Age, and Childhood Hospitalisations for Asthma and Other Wheezing Disorders. *Paediatr Perinat Epidemiol.* 2016;30(2):149-59.

123. Morata-Alba J, Romero-Rubio MT, Castillo-Corullón S, Escribano-Montaner A. Respiratory morbidity, atopy and asthma at school age in preterm infants aged 32-35 weeks. *Eur J Pediatr.* 2019;178(7):973-82.

124. Kotecha SJ, Watkins WJ, Paranjothy S, Dunstan FD, Henderson JA, Kotecha S. Effect of late preterm birth on longitudinal lung spirometry in school age children and adolescents. *Thorax.* 2012;67(1):54-61.

125. İlkay E, Günlemez A, Zeynep SU, Metin A, Meral O, Olcay I, et al. Evaluation of pulmonary functions in preschool children born late-preterm. *Türk Pediatri Ars.* 2017;52:72-8.

126. Leps C, Carson C, Quigley MA. Gestational age at birth and wheezing trajectories at 3-11 years. *Arch Dis Child.* 2018;103(12):1138-44.

127. Figueras-Aloy J, Carbonell-Estrany X, Quero-Jiménez J, Fernández-Colomer B, Guzmán-Cabañas J, Echaniz-Urcelay I, et al. FLIP-2 Study: risk factors linked to respiratory syncytial virus infection requiring hospitalization in premature infants born in Spain at a gestational age of 32 to 35 weeks. *Pediatr Infect Dis J.* septiembre de 2008;27(9):788-93.

128. Escobar GJ, Masaquel AS, Li SX, Walsh EM, Kipnis P. Persistent recurring wheezing in the fifth year of life after laboratory-confirmed, medically attended respiratory syncytial virus infection in infancy. *BMC Pediatr.* 2013;13(1):97.

129. Stein RT, Sherrill D, Morgan WJ, Holberg CJ, Halonen M, Taussig LM, et al. Respiratory syncytial virus in early life and risk of wheeze and allergy by age 13 years. *Lancet.* 1999;354(9178):541-5.

130. Coutts J, Fullarton J, Morris C, Grubb E, Buchan S, Rodgers-Gray B, et al. Association between respiratory syncytial virus hospitalization in infancy and childhood asthma. *Pediatr Pulmonol.* 2020;55(5):1104-10.

131. Mejias A, Wu B, Tandon N, Chow W, Varma R, Franco E, et al. Risk of childhood wheeze and asthma after respiratory syncytial virus infection in full-term infants. *Pediatr Allergy Immunol.* 2020;31(1):47-56.

132. Brunwasser SM, Snyder BM, Driscoll AJ, Fell DB, Savitz DA, Feikin DR, et al. Assessing the strength of evidence for a causal effect of respiratory syncytial virus lower respiratory tract infections on subsequent wheezing illness: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Respir Med.* 2020;8(8):795-806.
133. Scheltema NM, Nibbelke EE, Pouw J, Blanken MO, Rovers MM, Naaktgeboren CA, et al. RSV prevention in infancy and asthma in later life – Authors' reply. *Lancet Respir Med.* 2018;6(7):e33.
134. Hogg JC, Paré PD, Hackett TL. The Contribution of Small Airway Obstruction to the Pathogenesis of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Physiol Rev.* 2017;97(2):529-52.
135. Green M, Mead J, Turner JM. Variability of maximum expiratory flow-volume curves. *J Appl Physiol.* 1974;37(1):67-74.
136. Duke JW, Gladstone IM, Sheel AW, Lovering AT. Premature birth affects the degree of airway dysanapsis and mechanical ventilatory constraints. *Exp Physiol.* 2018;103(2):261-75.
137. Ioan I, Gemble A, Hamon I, Schweitzer C, Metche S, Bonabel C, et al. Expiratory Flow – Vital Capacity: Airway – Lung Dysanapsis in 7 Year Olds Born Very Preterm? *Front Physiol.* 2018;9(650):1-5.
138. Jones M. Effect of preterm birth on airway function and lung growth. *Paediatr Respir Rev.* 2009;10(Suppl 1):9-11.
139. Hoo AF, Dezateux C, Henschen M, Costeloe K, Stocks J. Development of airway function in infancy after preterm delivery. *J Pediatr.* 2002;141(5):652-8.
140. Fakhoury KF, Sellers C, Smith EO, Rama JA, Fan LL. Serial measurements of lung function in a cohort of young children with bronchopulmonary dysplasia. *Pediatrics.* 2010;125(6):1441-7.
141. Lai SH, Chiang MC, Chu SM, Hsu JF, Yao TC, Tsai MH, et al. Evolution and Determinants of Lung Function until Late Infancy among Infants Born Preterm. *Sci Rep.* 2020;10(1):490.
142. Friedrich L, Stein RT, Pitrez PMC, Corso AL, Jones MH. Reduced lung function in healthy preterm infants in the first months of life. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006;173(4):442-7.
143. Friedrich L, Pitrez PMC, Stein RT, Goldani M, Tepper R, Jones MH. Growth Rate of Lung Function in Healthy Preterm Infants. *Am J Respir Crit Care Med.*

2007;176(12):1269-73.

144. Hjalmarson O, Sandberg K. Abnormal Lung Function in Healthy Preterm Infants. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002;165(1):83-7.

145. Hofhuis W, Huysman MWA, van der Wiel EC, Holland WPJ, Hop WCJ, Brinkhorst G, et al. Worsening of $V'_{\max\text{FRC}}$ in Infants with Chronic Lung Disease in the First Year of Life: A More Favorable Outcome after High-Frequency Oscillation Ventilation. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002;166(12):1539-43.

146. Näsänen-Gilmore P, Sipola-Leppänen M, Tikanmäki M, Matinoli HM, Eriksson JG, Järvelin MR, et al. Lung function in adults born preterm. *PLoS ONE.* 2018;13(10):e0205979.

147. Simpson SJ, Logie KM, O'Dea CA, Banton GL, Murray C, Wilson AC, et al. Altered lung structure and function in mid-childhood survivors of very preterm birth. *Thorax.* 2017;72(8):702-11.

148. Lombardi E, Fainardi V, Calogero C, Puglia M, Voller F, Cuttini M, et al. Lung function in a cohort of 5-year-old children born very preterm. *Pediatr Pulmonol.* 2018;53(12):1633-9.

149. Zapletal A, Chalupová J. Forced expiratory parameters in healthy preschool children (3-6 years of age). *Pediatr Pulmonol.* 2003;35(3):200-7.

150. Lai SH, Liao SL, Yao TC, Tsai MH, Hua MC, Chiu CY, et al. Raised-Volume Forced Expiratory Flow-Volume Curve in Healthy Taiwanese Infants. *Sci Rep.* 2017;7(1):1-8.

151. Lai SH, Liao SL, Yao TC, Tsai MH, Hua MC, Yeh KW, et al. Respiratory Function in Healthy Taiwanese Infants: Tidal Breathing Analysis, Passive Mechanics, and Tidal Forced Expiration. *PLoS One.* 2015;10(11):e0142797.

152. Beydon N, Davis SD, Lombardi E, Allen JL, Arets HGM, Aurora P, et al. An Official American Thoracic Society/European Respiratory Society Statement: Pulmonary Function Testing in Preschool Children. *Am J Respir Crit Care Med.* 2007;175(12):1304-45.

153. Sanchez-Solis M, Perez-Fernandez V, Bosch-Gimenez V, Quesada JJ, Garcia-Marcos L. Lung function gain in preterm infants with and without bronchopulmonary dysplasia. *Pediatr Pulmonol.* 2016;51(9):936-42.

154. Lum S, Bountziouka V, Wade A, Hoo AF, Kirkby J, Moreno-Galdo A, et al. New reference ranges for interpreting forced expiratory manoeuvres in infants and

implications for clinical interpretation: a multicentre collaboration. *Thorax*. 2016;71(3):276-83.

155. Jones M, Castile R, Davis S, Kisling J, Filbrun D, Flucke R, et al. Forced expiratory flows and volumes in infants. Normative data and lung growth. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;161(2 Pt 1):353-9.

156. Rosenfeld M, Allen J, Arets BHGM, Aurora P, Beydon N, Calogero C, et al. An official American Thoracic Society workshop report: optimal lung function tests for monitoring cystic fibrosis, bronchopulmonary dysplasia, and recurrent wheezing in children less than 6 years of age. *Ann Am Thorac Soc*. 2013;10(2):1-11.

157. Dinwiddie R. Lung function testing in pre-school children. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2010;38(4):213-6.

158. Nystad W, Samuelsen S, Nafstad P, Edvardsen E, Stensrud T, Jaakkola J. Feasibility of measuring lung function in preschool children. *Thorax*. 2002;57(12):1021-7.

159. Aurora P, Stocks J, Oliver C, Saunders C, Castle R, Chaziparasidis G, et al. Quality control for spirometry in preschool children with and without lung disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004;169(10):1152-9.

160. Eigen H, Bieler H, Grant D, Christoph K, Terrill D, Heilman DK, et al. Spirometric pulmonary function in healthy preschool children. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;163(3 Pt 1):619-23.

161. Nève V, Edmé JL, Devos P, Deschildre A, Thumerelle C, Santos C, et al. Spirometry in 3-5-year-old children with asthma. *Pediatr Pulmonol*. 2006;41(8):735-43.

162. Pesant C, Santschi M, Praud JP, Geoffroy M, Niyonsenga T, Vlachos-Mayer H. Spirometric pulmonary function in 3- to 5-year-old children. *Pediatr Pulmonol*. 2007;42(3):263-71.

163. Graham BL, Steenbruggen I, Miller MR, Barjaktarevic IZ, Cooper BG, Hall GL, et al. Standardization of Spirometry 2019 Update. An Official American Thoracic Society and European Respiratory Society Technical Statement. *Am J Respir Crit Care Med*. 2019;200(8):e70-88.

164. Pérez-Yarza EG, Villa JR, Cobos N, Navarro M, Salcedo A, Martín C, et al. Espirometría forzada en preescolares sanos bajo las recomendaciones de la ATS/ERS: estudio CANDELA. *An Pediatr (Barc)*. 2009;70(1):3-11.

Bibliografía

165. Quanjer PH, Stanojevic S, Cole TJ, Baur X, Hall GL, Culver BH, et al. Multi-ethnic reference values for spirometry for the 3–95-yr age range: the global lung function 2012 equations. *Eur Respir J*. 2012;40(6):1324-43.
166. Martín de Vicente C, de Mir Messa I, Rovira Amigo S, Torrent Vernetta A, Gartner S, Iglesias Serrano I, et al. Validación de las ecuaciones propuestas por la Iniciativa Global de Función Pulmonar (GLI) y las de Todas las Edades para espirometría forzada en preescolares sanos españoles. *Arch Bronconeumol*. 2018;54(1):24-30.
167. Nielsen KG, Bisgaard H. Discriminative capacity of bronchodilator response measured with three different lung function techniques in asthmatic and healthy children aged 2 to 5 years. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;164(4):554-9.
168. L L, Cs M, A C, Bm S, Pm K, A W, et al. Specific airway resistance in 3-year-old children: a prospective cohort study. *Lancet*. 2002;359(9321):1904-8.
169. Bisgaard H, Nielsen KG. Plethysmographic measurements of specific airway resistance in young children. *Chest*. 2005;128(1):355-62.
170. Aurora P, Bush A, Gustafsson P, Oliver C, Wallis C, Price J, et al. Multiple-breath washout as a marker of lung disease in preschool children with cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005;171(3):249-56.
171. Nielsen KG. Plethysmographic specific airway resistance. *Paediatr Respir Rev*. 2006;7:17-9.
172. Kirkby J, Stanojevic S, Welsh L, Lum S, Badier M, Beardsmore C, et al. Reference equations for specific airway resistance in children: the Asthma UK initiative. *Eur Respir J*. 2010;36(3):622-9.
173. Nève V, Hulo S, Edmé JL, Boileau S, Baquet G, Pouessel G, et al. Utility of measuring FEV_{0.75}/FVC ratio in preschoolers with uncontrolled wheezing disorder. *Eur Respir J*. 2016;48(2):420-7.
174. Stanojevic S, Wade A, Stocks J. Reference values for lung function: past, present and future. *Eur Respir J*. 2010;36(1):12-9.
175. Vilozni D, Barak A, Efrati O, Augarten A, Springer C, Yahav Y, et al. The role of computer games in measuring spirometry in healthy and «asthmatic» preschool children. *Chest*. 2005;128(3):1146-55.
176. Dab I, Alexander F. A Simplified Approach to the Measurement of Specific Airway Resistance. *Pediatr Res*. 1976;10(12):996-9.

177. Lowe L, Murray CS, Martin L, Deas J, Cashin E, Poletti G, et al. Reported versus confirmed wheeze and lung function in early life. *Arch Dis Child*. 2004;89(6):540.
178. Jee HM, Kwak JH, Jung DW, Han MY. Useful parameters of bronchial hyperresponsiveness measured with an impulse oscillation technique in preschool children. *J Asthma*. 2010;47(3):227-32.
179. Mochizuki H, Hirai K, Tabata H. Forced Oscillation Technique and Childhood Asthma. *Allergol Int*. 2012;61(3):373-83.
180. Galant SP, Nickerson B. Lung function measurement in the assessment of childhood asthma: recent important developments. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2010;10(2):149-54.
181. Shi Y, Aledia AS, Galant SP, George SC. Peripheral airway impairment measured by oscillometry predicts loss of asthma control in children. *J Allergy Clin Immunol*. 2013;131(3):718-23.
182. Merkus PJFM, Stocks J, Beydon N, Lombardi E, Jones M, McKenzie SA, et al. Reference ranges for interrupter resistance technique: the Asthma UK Initiative. *Eur Respir J*. 2010;36(1):157-63.
183. Beydon N, Pin I, Matran R, Chaussain M, Boulé M, Alain B, et al. Pulmonary function tests in preschool children with asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003;168(6):640-4.
184. Aurora P, Kozłowska W, Stocks J. Gas mixing efficiency from birth to adulthood measured by multiple-breath washout. *Respir Physiol Neurobiol*. 2005;148(1):125-39.
185. Green K, Buchvald FF, Marthin JK, Hanel B, Gustafsson PM, Nielsen KG. Ventilation inhomogeneity in children with primary ciliary dyskinesia. *Thorax*. 2012;67(1):49-53.
186. Gustafsson PM. Inert gas washout in preschool children. *Paediatr Respir Rev*. 2005;6(4):239-45.
187. Sonnappa S, Bastardo CM, Wade A, Saglani S, McKenzie SA, Bush A, et al. Symptom-pattern phenotype and pulmonary function in preschool wheezers. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;126(3):519-526.e1-7.
188. Pellegrino R, Viegi G, Brusasco V, Crapo RO, Burgos F, Casaburi R, et al. Interpretative strategies for lung function tests. *Eur Respir J*. 2005;26(5):948-68.

189. Korta Murua J. Prueba broncodilatadora. En: La función pulmonar en el niño: principios y aplicaciones. Majadahonda (Madrid): Ergon; 2007.
190. Borrego LM, Stocks J, Almeida I, Stanojevic S, Antunes J, Leiria-Pinto P, et al. Bronchodilator responsiveness using spirometry in healthy and asthmatic preschool children. *Arch Dis Child*. 2013;98(2):112-7.
191. Busi LE, Restuccia S, Tourres R, Sly PD. Assessing bronchodilator response in preschool children using spirometry. *Thorax*. 2017;72(4):367-72.
192. Linares Passerini M, Meyer Peirano R, Contreras Estay I, Delgado Becerra I, Castro-Rodriguez JA. Utility of bronchodilator response for asthma diagnosis in Latino preschoolers. *Allergol Immunopathol*. 2014;42(6):553-9.
193. Burity EF, Pereira CA de C, Jones MH, Sayão LB, Andrade AD de, Britto MCA de. Bronchodilator response cut-off points and FEV 0.75 reference values for spirometry in preschoolers. *J Bras Pneumol*. 2016;42(5):326-32.
194. Bussamra MH, Cukier A, Stelmach R, Rodrigues JC. Evaluation of the Magnitude of the Bronchodilator Response in Children and Adolescents With Asthma. *Chest*. 2005;127(2):530-5.
195. Crapo RO, Casaburi R, Coates AL, Enright PL, Hankinson JL, Irvin CG, et al. Guidelines for methacholine and exercise challenge testing-1999. This official statement of the American Thoracic Society was adopted by the ATS Board of Directors, July 1999. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;161(1):309-29.
196. Cockcroft DW. Methacholine Challenge Methods. *Chest*. 2008;134(4):678-80.
197. Hallstrand TS, Leuppi JD, Joos G, Hall GL, Carlsen KH, Kaminsky DA, et al. ERS technical standard on bronchial challenge testing: pathophysiology and methodology of indirect airway challenge testing. *Eur Respir J [Internet]*. 2018 [citado 26 de abril de 2022];52(5). Disponible en: <https://erj.ersjournals.com/content/52/5/1801033>
198. Asensio de la Cruz O, Cordon Martínez A, Elorz Lambarri J, Moreno Galdó A, Villa Asensi JR. Estudio de la función pulmonar en el paciente colaborador. Parte II. *An Pediatr (Barc)*. 2007;66(5):518-30.
199. Pérez-Yarza EG, Moreno-Galdó A, Ramilo O, Rubí T, Escribano A, Torres A, et al. Risk factors for bronchiolitis, recurrent wheezing, and related hospitalization in preterm infants during the first year of life. *Pediatr Allergy Immunol*.

2015;26(8):797-804.

200. Cilla G, Sarasua A, Montes M, Arostegui N, Vicente D, Pérez-Yarza E, et al. Risk factors for hospitalization due to respiratory syncytial virus infection among infants in the Basque Country, Spain. *Epidemiol Infect.* 2006;134(3):506-13.

201. Benito N, Sardón O, Cilla G, Aristimuño H, Pérez-Yarza EG, Korta J. Virus asociados a bronquiolitis en menores de tres años hospitalizados. En XXXIII Reunión de la Sociedad Española de Neumología Pediátrica. Salamanca; 2011.

202. Cilla G, Oñate E, Perez-Yarza EG, Montes M, Vicente D, Perez-Trallero E. Viruses in community-acquired pneumonia in children aged less than 3 years old: High rate of viral coinfection. *J Med Virol.* 2008;80(10):1843-9.

203. Cilla G, Oñate E, Perez-Yarza EG, Montes M, Vicente D, Perez-Trallero E. Hospitalization rates for human metapneumovirus infection among 0- to 3-year-olds in Gipuzkoa (Basque Country), Spain. *Epidemiol Infect.* 2009;137(1):66-72.

204. Vicente D, Montes M, Cilla G, Perez-Yarza EG, Perez-Trallero E. Differences in clinical severity between genotype A and genotype B human metapneumovirus infection in children. *Clin Infect Dis.* 2006;42(12):e111-113.

205. Montes M, Vicente D, Pérez-Yarza EG, Cilla G, Pérez-Trallero E. Influenza-related hospitalisations among children aged less than 5 years old in the Basque Country, Spain: a 3-year study (July 2001-June 2004). *Vaccine.* 2005;23(34):4302-6.

206. Mumany M, Sardón O, De Mir I, Korta J, Torrent A, Corcuera P, et al. Lung function in preschool children with recurrent wheezing. En *European Respiratory Society (ERS) Annual Congress.* Barcelona; 2013.

207. Mumany M, Korta J, De Mir I, Sardón O, Rovira S, Corcuera P, et al. Plethysmographic measurement of specific airway resistance and forced spirometry in preschool children with recurrent wheezing. En *12th International Congress on Pediatric Pulmonology.* Valencia; 2013.

208. Mumany M, Sardón O, De Mir I, Corcuera P, Rovira S, Korta J, et al. Valor de la prueba broncodilatadora en preescolares con asma. En XXXIX. Reunión de la Sociedad Española de Neumología Pediátrica. Córdoba; 2017.

209. de Mir Messa I, Moreno Galdó A, Cobos Barroso N, Liñán Cortés S, Gartner S, Vizmanos Lamotte G. Estudio de la hiperrespuesta bronquial a la metacolina mediante la auscultación traqueal en niños sanos menores de 4 años. *Arch*

Bronconeumol. 2007;43(3):156-60.

210. de-Mir-Messa I, Sardón-Prado O, Sánchez-Solis M, Corcuera-Elosegui P, Korta-Murua J, Pérez-Fernández V, et al. Development of Lung Function in Preterm Infants During the First Two Years of Life. Arch Bronconeumol. 2021;9.

211. Mallory GB, Chaney H, Mutich RL, Motoyama EK. Longitudinal changes in lung function during the first three years of premature infants with moderate to severe bronchopulmonary dysplasia. Pediatr Pulmonol. 1991;11(1):8-14.

212. Talmaciu I, Ren CL, Kolb SM, Hickey E, Panitch HB. Pulmonary function in technology-dependent children 2 years and older with bronchopulmonary dysplasia. Pediatr Pulmonol. 2002;33(3):181-8.

213. Filippone M, Sartor M, Zacchello F, Baraldi E. Flow limitation in infants with bronchopulmonary dysplasia and respiratory function at school age. Lancet. 2003;361(9359):753-4.

214. Robin B, Kim YJ, Huth J, Klocksieben J, Torres M, Tepper RS, et al. Pulmonary function in bronchopulmonary dysplasia. Pediatr Pulmonol. 2004;37(3):236-42.

215. Gappa M, Stocks J, Merkus P. Lung growth and development after preterm birth: further evidence. Am J Respir Crit Care Med. 2003;168(3):397-400.

216. Gappa M, Pillow JJ, Allen J, Mayer O, Stocks J. Lung function tests in neonates and infants with chronic lung disease: lung and chest-wall mechanics. Pediatr Pulmonol. 2006;41(4):291-317.

217. Lum S, Hülskamp G, Merkus P, Baraldi E, Hofhuis W, Stocks J. Lung Function Tests in Neonates and Infants with Chronic Lung Disease: Forced Expiratory Maneuvers. Pediatr Pulmonol. 2006;41(3):199-214.

218. Stocks J, Coates A, Bush A. Lung function in infants and young children with chronic lung disease of infancy: The next steps? Pediatr Pulmonol. 2007;42(1):3-9.

219. De Mir I, Sardon O, Corcuera P, Sanchez Solís MS, Caballero A, Hoo AF, et al. Development of lung function in infancy in «healthy» preterm infants. Eur Respir J. 2015;46(suppl 59):PA4154.

220. Cote CJ, Wilson S. Guidelines for Monitoring and Management of Pediatric Patients Before, During, and After Sedation for Diagnostic and Therapeutic Procedures: Update 2016. Pediatrics. 2016;138(1):e20161212-e20161212.

221. Hoo AF, Lum S, Mattes J, Stocks J. Manual of Infant Lung Function Tests. 2014 p. 229. Report No.: V.1.

222. The WHO Child Growth Standards [Internet]. Organización Mundial de la Salud. World Health Organization; 2006 [citado 20 de octubre de 2020]. Disponible en: <http://www.who.int/childgrowth/en/>
223. ATS/ERS Statement: Raised Volume Forced Expirations in Infants: Guidelines for Current Practice. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005;172(11):1463-71.
224. Bates JHT, Schmalisch G, Filbrun D, Stocks J, on behalf of theErs/ats Task Force on Standards for Infant Respiratory Function Testing. Tidal breath analysis for infant pulmonary function testing. *Eur Respir J.* 2000;16(6):1180-92.
225. Gappa M, Colin AA, Goetz I, Stocks J. Passive respiratory mechanics: the occlusion techniques. *European Respiratory Journal.* 2001;17(1):141-8.
226. Sly PD, Tepper R, Henschen M, Gappa M, Stocks J, on behalf of the Ers/atsTask Force on Standards for Infant Respiratory Function Testing. Tidal forced expirations. *Eur Respir J.* 2000;16(4):741.
227. Vilozni D, Barker M, Jellouschek H, Heimann G, Blau H. An interactive computer-animated system (SpiroGame) facilitates spirometry in preschool children. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001;164(12):2200-5.
228. Stanojevic S, Wade A, Cole TJ, Lum S, Custovic A, Silverman M, et al. Spirometry centile charts for young Caucasian children: the Asthma UK Collaborative Initiative. *Am J Respir Crit Care Med.* 2009;180(6):547-52.
229. Pérez-Tarazona S, Rueda Esteban S, García-García ML, Arroyas Sanchez M, de Mir Messa I, Acevedo Valarezo T, et al. Respiratory outcomes of «new» bronchopulmonary dysplasia in adolescents: A multicenter study. *Pediatr Pulmonol.* 2021;56(5):1205-14.
230. Greenberg D, Dagan R, Shany E, Ben-Shimol S, Givon-Lavi N. Incidence of respiratory syncytial virus bronchiolitis in hospitalized infants born at 33-36 weeks of gestational age compared with those born at term: a retrospective cohort study. *Clin Microbiol Infect.* febrero de 2020;26(2):256.e1-256.e5.
231. Narang I, Rosenthal M, Cremonesini D, Silverman M, Bush A. Longitudinal evaluation of airway function 21 years after preterm birth. *Am J Respir Crit Care Med.* 2008;178(1):74-80.
232. Gross SJ, Iannuzzi DM, Kveselis DA, Anbar RD. Effect of preterm birth on pulmonary function at school age: a prospective controlled study. *J Pediatr.* 1998;133(2):188-92.

Bibliografia

233. Simpson SJ, Turkovic L, Wilson AC, Verheggen M, Logie KM, Pillow JJ, et al. Lung function trajectories throughout childhood in survivors of very preterm birth: a longitudinal cohort study. *Lancet Child Adolesc Health*. 2018;2(5):350-9.
234. Verheggen M, Wilson AC, Pillow JJ, Stick SM, Hall GL. Respiratory function and symptoms in young preterm children in the contemporary era. *Pediatr Pulmonol*. 2016;51(12):1347-55.
235. Hakulinen AL, Järvenpää AL, Turpeinen M, Sovijärvi A. Diffusing capacity of the lung in school-aged children born very preterm, with and without bronchopulmonary dysplasia. *Pediatr Pulmonol*. 1996;21(6):353-60.
236. Er I, Gunlemez A, Uyan ZS, Aydogan M, Oruc M, Isik O, et al. Evaluation of lung function on impulse oscillometry in preschool children born late preterm. *Pediatr Int*. 2016;58(4):274-8.
237. Corbo GM, Agabiti N, Forastiere F, Dell'Orco V, Pistelli R, Kriebel D, et al. Lung function in children and adolescents with occasional exposure to environmental tobacco smoke. *Am J Respir Crit Care Med*. 1996;154(3 Pt 1):695-700.