

GRADO EN MEDICINA

Trabajo de Fin de Grado

# Estudio de la función pulmonar en adultos jóvenes con antecedente de prematuridad en la era postsurfactante

Autora: LAURA BERNABEU ADRIÁN

Tutor: DR. MARIO FERRER VÁZQUEZ

Servicio de Pediatría del Hospital General Universitario de Castellón

Curso Académico 2021-2022

Mayo, 2022





## **TRABAJO DE FIN DE GRADO (TFG) - MEDICINA**

**EL PROFESOR TUTOR** hace constar su **VISTO BUENO** para la Defensa Pública del Trabajo de Fin de Grado y **CERTIFICA** que el/la estudiante lo ha desarrollado a lo largo de 6 créditos ECTS (150 horas)

**TÍTULO del TFG:** Estudio de la función pulmonar en adultos jóvenes con antecedente de prematuridad en la era postsurfactante.

**ALUMNA:** LAURA BERNABEU ADRIÁN

**DNI:** 21694775W

**PROFESOR TUTOR:** DR. MARIO FERRER VÁZQUEZ

Fdo (Tutor/a): .....



# ÍNDICE

RESUMEN.....	vi
ABSTRACT .....	vii
EXTENDED SUMMARY.....	viii
1. INTRODUCCIÓN.....	1
1.1. Antecedentes y planteamiento del problema.....	1
1.2. Justificación del estudio .....	4
2. OBJETIVOS .....	5
3. MATERIAL Y MÉTODOS .....	6
3.1. Diseño del estudio .....	6
3.2. Población de estudio.....	6
3.2.1. Estudio del tamaño muestral.....	7
3.3. Metodología y fuentes para la recogida de datos .....	7
3.3.1. Entrevista clínica .....	7
3.3.2. Cuestionario de asma .....	8
3.3.3. Prueba de función pulmonar .....	8
3.3.4. Acceso a registros previos .....	10
3.4. Variables a estudio .....	10
3.5. Análisis estadístico .....	13
3.6. Aspectos éticos y legales.....	14
4. RESULTADOS .....	15
4.1. Participantes .....	15
4.2. Resultados descriptivos .....	15
4.3. Resultados analíticos.....	18
4.3.1. Edad gestacional.....	18
4.3.2. Obstrucción bronquial .....	19
4.3.3. Broncodilatación.....	21
5. DISCUSIÓN.....	23
6. CONCLUSIÓN.....	27
7. AGRADECIMIENTOS .....	28
8. BIBLIOGRAFÍA.....	29
9. ANEXOS.....	34

## ÍNDICE DE TABLAS

<b>Tabla 1.</b> Descripción de la población de estudio (n=50): datos sociodemográficos, antecedentes neonatales y características clínicas respiratorias.....	17
<b>Tabla 2.</b> Descripción de la función pulmonar de la muestra (n = 50): valores medios espirométricos y resultados por debajo del límite inferior de la normalidad.....	18
<b>Tabla 3.</b> Comparación entre medias de edad gestacional en pacientes (n=50) con y sin obstrucción bronquial y broncodilatación. ....	19
<b>Tabla 4.</b> Valor medio del cociente FEV <sub>1</sub> /FVC en función de la exposición a ventilación mecánica invasiva neonatal, displasia broncopulmonar, y asma clínica y funcional. ..	20
<b>Tabla 5.</b> Frecuencia del patrón obstructivo en función de características neonatales, de evolución respiratoria y sociales.....	21
<b>Tabla 6.</b> Frecuencia del broncodilatación en función de características neonatales, de evolución respiratoria y sociales.....	22

## ÍNDICE DE FIGURAS

<b>Figura 1.</b> Diagrama de flujo del proceso de selección del estudio. ....	15
<b>Figura 2.</b> Comparación de la edad gestacional media entre pacientes con y sin respuesta broncodilatadora. ....	19
<b>Figura 3.</b> Variables con diferencias estadísticamente significativas (p<0,05) en la proporción de broncodilatación. ....	23

## ABREVIATURAS

### Castellano/ *English*

ATS/ERS	Sociedad Torácica Americana y Sociedad Respiratoria Europea/ <i>American Thoracic Society and European Respiratory Society</i>
BOR/ROB	Bronquitis obstructiva recidivante/ <i>recurrent obstructive bronchitis</i>
CEIm/MREC	Comité de Ética e Investigación con Medicamentos/ <i>Medical Research Ethics Committees</i>
CVF/FVC	Capacidad vital forzada/ <i>forced vital capacity</i>
DBP/BPD	Displasia broncopulmonar/ <i>bronchopulmonary dysplasia</i>
DE/SD	Desviaciones estándar/ <i>standard deviations</i>
FEV <sub>1</sub>	Volumen espiratorio forzado en el primer segundo/ <i>forced expiratory volumen in the first second</i>
GEMA	Guía Española para el Manejo de Asma/ <i>Spanish Guideline for Asthma Management</i>
GLI	Iniciativa Global de función Pulmonar/ <i>Global Lung function Initiative</i>
HGUCS	Hospital General Universitario de Castellón
HIP/PIS	Hoja de Información al Participante/ <i>Participant Information Sheet</i>
HRB/BHR	Hiperreactividad bronquial/ <i>bronchial hyperreactivity</i>
INE	Instituto Nacional de Estadística
ISAAC	Estudio Internacional de Asma y Alergia en la Infancia/ <i>International Study of Asthma and Allergies in Childhood</i>
LIN/LLN	Límite inferior de normalidad/ <i>lower limit of normal</i>
MEF <sub>25-75</sub>	Flujo espiratorio medio entre el 25 y el 75% de la FVC/ <i>forced expiratory flow at 25% and 75% of vital capacity percent predicted</i>

MEF <sub>50</sub>	Flujo espiratorio máximo al 50% de la FVC/ <i>maximal expiratory flow at 50% of the forced vital capacity</i>
OMS/WHO	Organización Mundial de la Salud/ <i>World Health Organization</i>
PBD+/BDR	Prueba broncodilatadora positiva/ <i>bronchodilator reversibility</i>
SG	Semanas de gestación/ <i>gestational age</i>
TC/CT	Tomografía computarizada/ <i>computed tomography</i>
UCIN/NICU	Unidad de cuidados intensivos neonatales/ <i>neonatal intensive care unit</i>
VMI/IV	Ventilación mecánica invasiva/ <i>invasive ventilation</i>



## RESUMEN

**INTRODUCCIÓN.** Existen numerosos estudios sobre función pulmonar en niños nacidos prematuros antes de los años 90, pero la evidencia es escasa para los adultos nacidos prematuros en la era post-surfactante. El objetivo de este estudio fue estimar la prevalencia de obstrucción bronquial y/o broncodilatación, y analizar su relación con factores neonatales y asma.

**MÉTODO.** Estudio preliminar, observacional y transversal de 50 participantes. Todos completaron el cuestionario ISAAC de asma y una espirometría forzada con prueba broncodilatadora. Los parámetros espirométricos se midieron en porcentajes del predicho y z-scores.

**RESULTADOS.** La prevalencia de broncodilatación en la muestra fue 12%, la de asma 46%, y la de obstrucción varió en función del método de medición. La edad gestacional media en el grupo con prueba broncodilatadora positiva (PBD+) fue significativamente baja ( $28,35 \pm 2,16$  semanas). La proporción de PBD+ fue superior en los expuestos a ventilación mecánica invasiva neonatal que en los no expuestos (100% frente a 0%). Ningún paciente con PBD+ tuvo diagnóstico de asma. No se encontró relación entre la broncodilatación y la displasia broncopulmonar, ni tampoco entre la obstrucción bronquial y ninguna de las variables contrastadas.

**CONCLUSIONES.** La PBD+ parece ser el marcador más sensible y específico para la detección de enfermedad pulmonar asociada a la prematuridad, pudiendo presentarse como hallazgo único, sin la coexistencia de obstrucción bronquial ni de sintomatología respiratoria o asma.

**PALABRAS CLAVE.** Nacimiento Prematuro; Espirometría; Displasia Broncopulmonar; Asma; Obstrucción de las Vías Aéreas; Adulto Joven.

## ABSTRACT

**INTRODUCTION.** Most of the studies published deal with pulmonary function in infants born preterm before the introduction of perinatal advances. New studies on long-term prematurity consequences are required among adults born in the post-surfactant era. The objective of this study was to estimate the prevalence of bronchial obstruction and/or bronchodilator reversibility, and to analyze its relationship with neonatal factors and asthma.

**METHOD.** Cross-sectional preliminary study of 50 participants. All of them completed ISAAC questionnaire and underwent forced spirometry with bronchodilator testing. The spirometric parameters were measured using percentage of predicted values and z-scores.

**RESULTS.** The prevalence of bronchodilator response (BDR) in our sample was 12% of asthma 46%, and about bronchial obstruction it varied depending on the measurement method. The mean gestational age was significantly smaller in the group with BDR (M: 28,35 ± 2,16 weeks). The proportion of BDR in those who required neonatal invasive ventilation was significantly higher in comparison to those who were not exposed (100% versus 0%). None of the patients with BDR had ever been diagnosed with asthma or suffered from wheezing. We did not observe any statistically significant association between bronchodilation and bronchopulmonary dysplasia, active smoking, or hospitalization antecedents. We did not find statistically significant results when it comes to the analysis between bronchial obstruction and any of the contrasted variables.

**CONCLUSIONS.** BDR seems to be the most specific and sensitive marker in chronic lung disease of prematurity, being able to appear as a single finding, without coexistence of bronchial obstruction, respiratory symptoms, or asthma.

**KEY WORDS.** Premature Birth; Spirometry; Bronchopulmonary Dysplasia; Asthma; Airway Obstruction; Young Adult.

## **EXTENDED SUMMARY**

### **INTRODUCTION**

According to World Health Organization, prematurity is the first cause of death in infants under 5 years old. Respiratory disease is one of the major prematurity complications, considering bronchopulmonary dysplasia (BPD) as the most frequent sequelae. It mainly affects to those born under 32 weeks of gestation and manifests as an increased work of breathing and a need of supraphysiological oxygen concentrations to keep optimal oxygenation. Consensus on the use of antenatal corticosteroid therapy in 1988, pulmonary exogenous surfactant therapy and the tendency to use less invasive ventilation strategies have entailed a turning point in newborn preterms' respiratory health. However, there is still no decrease in the incidence of BPD among this population.

It is known that very preterm birth is associated with poorer lung function, specifically with airflow obstruction. Also, with an increased risk of hospitalization due to respiratory problems and with lung parenchyma alterations evident on CT scan. Equally, prematurity is a common risk factor for developing childhood asthma, with an inverse relationship between asthma prevalence and gestational age.

Most of the studies published deal with pulmonary function in preterm born before the introduction of perinatal advances. On the contrary, long-term respiratory consequences in preterm born in the post-surfactant era remain partially unknown. Likewise, these studies have focused on prematurity effects in infancy, whereas data in adults are few. Therefore, new studies on long-term prematurity consequences are required among youngsters and adults born in the post-surfactant era.

### **OBJECTIVES**

The main objectives of this study were: 1) To estimate the prevalence of bronchial obstruction and/or bronchodilator reversibility in young adults born preterm before week 32 of gestation and/or birthweight less than 1500 grams; 2) To analyze the relationship between bronchial obstruction and/or bronchodilator reversibility with gestational age, BPD, neonatal invasive ventilation, and asthma diagnosis.

The secondary objectives were: 1) To estimate asthma prevalence in young adults born preterm, before week 32 of gestation and/or birthweight less than 1500g; 2) To estimate the prevalence of different neonatal diseases; 3) To describe the influence of

active smoking and hospitalization antecedents due to respiratory disease, on the development of bronchial obstruction and/or bronchodilator reversibility; 4) To compare the estimated prevalence of obstructive pattern measured by percentage of predicted value, with the prevalence measured by z-scores or standard deviations.

## **METHOD**

We performed a cross-sectional preliminary study, which constituted the preliminary stage of a scheme carried out by the Cardiology, Nephrology and Pulmonology Pediatric Service of Hospital General Universitario de Castellón (HGUCS). Our sample size was 50 and the final sample will have 180 patients. The studied population was a group of premature young adults born less than 32 weeks of gestational age and/or less than 1500 grams, between 1996 and 2003, who required admission to the Intensive Neonatal Care Unit of HGUCS.

For data collection, we used an asthma questionnaire retrieved from the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). In accordance with the authors, we considered as asthma diagnosis, the affirmative response to questions number 1 and 6. To evaluate pulmonary function, we performed a forced spirometry with bronchodilator testing. The spirometric parameters were measured using both, percentage of predicted values based on ATS/ERS classical equations, and z-scored obtained from the current GLI equations. The lower limit of normal (LLN) we fixed was 80% and -1,96 standard deviations. We considered positive bronchodilator response (BDR) as an increase of  $\geq 12\%$  compared with a baseline in forced expiratory volume at 1 second ( $FEV_1$ ).

Collected variables were stored on a database created with Microsoft Office Access. The statistical treatment of data was done using Stata 13.0. We used Shapiro-Wilk for normality testing, Chi-squared and Fisher's exact for qualitative variables, Poisson regression for quantitative ones, and T-Student for the comparison between means.

## **RESULTS**

The studied population was composed of 50 participants. The mean age was  $20,90 \pm 1,78$  years old. Gestational age mean was  $30,52 \pm 2,85$  weeks, and birth weight mean was  $1223,90 \pm 283,66$  grams. The prevalence of neonatal diseases in our sample was, in descending order: 44% of sepsis, 42% of hyaline membrane disease, 26% of BPD, 14% of necrotizing enterocolitis, 12% of pneumonia, 10% of patent ductus arteriosus, 4% of pneumothorax and 4% of meningitis.

According to ISAAC questionnaire, the cumulative prevalence of asthma in our sample was 46%. 12% of the total presented uncontrolled asthma, and 18% high suspicion of asthma. Only one participant was under asthma treatment. The mean of all spirometric parameters was within the normal range. There were more cases under the lower limit of normal (LLN) using percentage of predicted values rather than using z-scores. The prevalence of obstructive pattern in our sample was 26% using percentage of predicted as reference value, and 8% using z-scores. The prevalence of bronchodilator response (BDR) was 12%.

We did not find significant results when it comes to the association between bronchial obstruction with any of the contrast variables: neither gestational age, BPD, neonatal invasive mechanical ventilation, nor asthma diagnosis. Instead, we did find significant results in relation to bronchodilator reversibility. The mean gestational age was significantly smaller in the group with BDR (M: 28,35 ± 2,16 weeks; 95%CI: 26,07-30,60; p=0,044). The proportion of BDR in those who required neonatal invasive ventilation was significantly higher in comparison to those who were not exposed (100% versus 0%; p=0,003;  $\chi^2=8,678$ ). None of the patients with BDR had ever been diagnosed with asthma or suffered from wheezing (p=0,016;  $\chi^2=5,808$ ). We found some contradictory results depending on the measurement methods: by using 80% of predicted as LLN, most of the patients with BDR also had obstructive pattern (f: 80%; p=0,015;  $\chi^2=5,945$ ), and by using -1,96 SD, most of the patients with BDR did not have bronchial obstruction (f: 80%; p=0,015;  $\chi^2=5,861$ ). As for BPD and bronchodilator response, we did not observe any statistically significant association. We either did not find significant differences in the proportion of BDR between smokers and non-smokers, or between those with or without hospitalization antecedents.

## **CONCLUSION**

Bronchodilator test is of utmost importance in the study of pulmonary function among young adults born preterm during the post-surfactant era. BDR seems to be the most specific and sensitive marker in chronic lung disease of prematurity, being able to appear as a single finding, without coexistence of bronchial obstruction, respiratory symptoms, or asthma. The lesser gestational age and neonatal invasive ventilation supposes a risk factor for long-term bronchodilation, but not for bronchial obstruction. BPD does not seem to promote none of these two pulmonary affections. We hope to reaffirm these preliminary conclusions in the definitive study, in order to expand knowledge on chronic lung disease of prematurity, and also improve or even prevent its effects on preterm respiratory health.



# 1. INTRODUCCIÓN

## 1.1. Antecedentes y planteamiento del problema

Según los últimos datos publicados por la Organización Mundial de la Salud (OMS) en 2018, la prematuridad es la primera causa de muerte en los niños menores de cinco años. A nivel mundial, se estima que nacen alrededor de 15 millones de niños prematuros al año y esta cifra está en aumento (1). En España, conforme al último informe del Instituto Nacional de Estadística (INE), en el año 2020 nacieron 26935 niños prematuros, de los cuales 3590 nacieron por debajo de la semana 32 de gestación, y 2728 con un peso al nacimiento inferior a 1500 gramos(2).

En base a la clasificación de la OMS, la edad gestacional inferior a 32 semanas y el peso al nacimiento inferior a 1500 gramos atiende a las categorías de recién nacidos «muy prematuros» y «muy bajo peso al nacimiento», respectivamente(1). La mayor morbimortalidad de la prematuridad recae sobre dichas categorías, que presentan mayor riesgo de complicaciones perinatales en comparación con los nacidos a término y con los pretérmino de edades gestacionales superiores. Las complicaciones más frecuentes son las respiratorias, neurológicas, sepsis y malformaciones congénitas (3–6).

Entre las complicaciones respiratorias, la displasia broncopulmonar (DBP) es la secuela grave más frecuente de la prematuridad (7–14). Se trata de una enfermedad pulmonar crónica que aparece como mecanismo de respuesta ante la inflamación y el daño ocasionado por el uso de ventilación mecánica invasiva y cantidades suprafisiológicas de oxígeno sobre una vía aérea inmadura, dando lugar a una afectación de la función respiratoria y de los vasos pulmonares, de grado variable (13–15). El consenso sobre el uso de corticoides prenatales en 1988, junto con el surfactante pulmonar exógeno y la tendencia a emplear técnicas de ventilación menos invasivas, han supuesto un punto de inflexión en la evolución de la displasia en los últimos 20-30 años. La «DBP clásica» se describía como un daño pulmonar severo atribuible al soporte ventilatorio agresivo con altas presiones de oxígeno durante los primeros días de vida. Sin embargo, desde la introducción de estos avances en los cuidados perinatales hasta la actualidad se observa la conocida como «nueva DBP», que asocia un daño pulmonar más leve, con mejores tasas de supervivencia y menor número de complicaciones respiratorias perinatales entre los prematuros que la padecen (8–15). De acuerdo con la Sociedad Española de Neonatología(13), la definición de consenso actual de DBP es: necesidad de oxígeno suplementario

durante  $\geq 28$  días y expresión clínica con incremento del trabajo respiratorio 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 a partir de la semana 32 gestación.

La función respiratoria de los niños con antecedentes de prematuridad se ha estudiado de manera exhaustiva. Sin embargo, la gran mayoría de estudios publicados hasta la actualidad han sido realizados sobre niños nacidos en la era previa a la implantación del surfactante y los corticoides prenatales, cuando todavía predominaba la «clásica DBP». En cambio, no existen a penas estudios sobre función pulmonar de sujetos nacidos en la «era postsurfactante» o era de la «nueva DBP».

Se han estudiado fundamentalmente tres aspectos relacionados con la salud respiratoria de sujetos con antecedentes de prematuridad: afectación pulmonar a nivel espirométrico, morbilidad respiratoria, y prevalencia de asma en dicha población.

Con respecto a la función pulmonar, en múltiples estudios longitudinales se ha observado que los sujetos nacidos muy prematuros presentan una peor función pulmonar en la infancia y adolescencia, comparado con cohortes de niños nacidos a término (15–21). Principalmente, se detecta una disminución de las variables espirométricas indicadoras de obstrucción al flujo aéreo ( $FEV_1$ ,  $FEV_1/FVC$  y  $FEF_{25-75\%}$ ) (15,16). Aunque el patrón obstructivo se ha visto claramente asociado a la prematuridad independientemente del diagnóstico de DBP (19,21), numerosos estudios coinciden en que cualquier parámetro espirométrico es significativamente más bajo en los prematuros con DBP que en los pretérmino sin esta enfermedad (9–11,15–17). Como excepción cabe destacar el estudio de Enrico et al. (19), basado en una cohorte de 204 niños nacidos muy prematuros en la era postsurfactante, donde se observó que aquellos con DBP sí tenían una función pulmonar ligeramente peor que los prematuros sin DBP, pero las diferencias eran mínimas y no estadísticamente significativas.

Asimismo, la mayoría de las investigaciones han evaluado la función pulmonar de los prematuros en la infancia, siendo pocos los que han comprobado si esta afectación pulmonar persiste en la adolescencia o edad adulta. Tonje et al.(16) han publicado recientemente el primer estudio ecológico sobre función pulmonar en adultos con antecedentes de prematuridad extrema. Confirman de nuevo una reducción significativa de todas las variables espirométricas, y, además, añaden que esta



afectación pulmonar es más marcada en los prematuros nacidos a principio de los años 80 y progresivamente más leve en las sucesivas décadas de nacimiento.

En lo que respecta a la morbilidad respiratoria asociada a la prematuridad, se ha objetivado un incremento del riesgo de ingreso hospitalario por motivos respiratorios, una elevada frecuencia de síntomas respiratorios (sibilancias, disnea o tos persistente) e incluso alteraciones del parénquima pulmonar evidentes en la tomografía computarizada (TC) de tórax (21). De nuevo, varios estudios han demostrado que la morbilidad respiratoria también se exacerba en aquellos con DBP frente a aquellos sin displasia (10,18,22). Así se confirma en una revisión sistemática sobre DBP publicada en la *British Medical Journal* el pasado año 2021(9), en la que se concluye un incremento notable de los síntomas respiratorios en los sujetos con displasia, así como intolerancia al ejercicio físico, alteración del parénquima pulmonar en la TC de tórax, e incremento del riesgo de hipertensión pulmonar.

En cuanto al asma, se trata de una patología inflamatoria crónica de las vías respiratorias caracterizada por la variabilidad y reversibilidad de la obstrucción al flujo aéreo, así como por la hiperreactividad bronquial. El diagnóstico se establece cuando aparece la sintomatología clásica (tos, sibilancias y dificultad respiratoria) sumada a una alteración objetiva de la función pulmonar, siendo la técnica diagnóstica de elección la espirometría forzada con prueba broncodilatadora. Existe obstrucción al flujo aéreo cuando el valor del cociente  $FEV_1/FVC$  se encuentra por debajo del límite inferior de normalidad (LIN) (23). El LIN varía en función de los valores de referencia utilizados, siendo 80% según los valores teóricos derivados de las clásicas ecuaciones de referencia propuestas por la *American Thoracic Society* y la *European Respiratory Society* (ATS/ERS), o -1,96 desviaciones de la media para la población general, según las nuevas ecuaciones de la *Global Lung function Initiative* (GLI-2012), las cuales tienen en consideración los datos antropométricos del paciente (24). En cuanto a la reversibilidad de la obstrucción, típica en el asma, existe cuando el resultado en la prueba broncodilatadora es positivo, es decir, cuando tras la inhalación de 400 microgramos de salbutamol, se objetiva un incremento del  $FEV_1$  superior o igual al 12% con respecto al valor basal. Esta broncodilatación o reversibilidad de la obstrucción es un rasgo típico, pero no constante ni patognomónico del asma (23).

Se sabe que la prevalencia de asma clínica y/o funcional es mayor en los niños prematuros que en niños nacidos a término, con una relación inversamente proporcional a la edad gestacional (25). De hecho, la última versión de la Guía Española del Asma (GEMA 5.2) reconoce la prematuridad como factor de riesgo para

el desarrollo de asma en la infancia (23). Este incremento del riesgo también se ha comprobado en diferentes estudios observacionales (26,27) y revisiones sistemáticas o metaanálisis (28–31). Una de las publicaciones más recientes al respecto es el estudio de cohortes publicado en febrero de 2022 por Jonathan M et al. (32), en el que se corrobora una asociación estadísticamente significativa entre el nacimiento prematuro tardío (34-36 semanas de gestación) y el desarrollo de asma a los 5 años. Dado que la DBP es una secuela de la prematuridad y supone un daño pulmonar sobreañadido, cabría esperar que el riesgo de asma estuviera más incrementado en los exprematuros con DBP que en aquellos sin displasia. No obstante, esta asociación permanece incierta y actualmente no se dispone de evidencia científica suficiente como para afirmar que la DBP es un factor de riesgo independiente de la prematuridad para el desarrollo de asma en la infancia o adolescencia (9–12,28).

## **1.2. Justificación del estudio**

Teniendo en cuenta los efectos de la prematuridad sobre la salud respiratoria, resulta necesario aclarar cuáles son los factores más influyentes en la fisiopatogenia de la enfermedad respiratoria asociada a la prematuridad.

Se necesitan nuevos estudios que valoren la función pulmonar de sujetos exprematuros nacidos en la nueva «era postsurfactante», dado que la mayor parte de investigaciones publicadas basan sus conclusiones en prematuros nacidos cuando las técnicas de manejo neonatal eran más invasivas y producían mayor daño sobre el parénquima respiratorio que en la actualidad. Del mismo modo, las líneas de estudio se han centrado en las consecuencias de la prematuridad en la infancia, mientras que los datos sobre función pulmonar en adultos que fueron prematuros son escasos.

Estas lagunas en el conocimiento actual deben ser resueltas no sólo por dirigir las estrategias terapéuticas a mejorar el pronóstico y calidad de vida de los sujetos exprematuros, sino también por minimizar el impacto socioeconómico que conlleva la prematuridad y sus complicaciones. Un estudio realizado en España en 2017 estima el gasto sociosanitario que supone el cuidado de un niño prematuro con DBP durante los dos primeros años de vida; las cifras oscilan entre los 45000 y 119000 euros, un gasto muy elevado en comparación con el cuidado de un niño nacido a término sin complicaciones, que supondría en torno a 910 euros (33). Así pues, nos encontramos ante un reto para la Salud Pública, debiendo dirigir los nuevos estudios a cubrir las carencias de investigación actuales.

## 2. OBJETIVOS

Los objetivos del estudio se decidieron de manera que las carencias de investigación comentadas anteriormente quedaran cubiertas. Así pues, la población de estudio fueron adultos jóvenes y no niños, con nacimiento en la nueva era postsurfactante y no previo a la implantación de los avances en los cuidados perinatales. Además, sabiendo que el patrón más asociado a la prematuridad es el obstructivo (15,16), nos centramos en el estudio de este y no en el resto de los patrones espirométricos.

Los objetivos principales de nuestro estudio fueron:

- Estimar la prevalencia de patrón obstructivo y/o broncodilatación, medidos mediante espirometría forzada con prueba broncodilatadora, en adultos jóvenes entre 18 y 24 años con antecedentes de prematuridad, nacidos en la provincia de Castellón antes de la semana 32 de gestación y/o con peso al nacimiento inferior a 1500 gramos.
- Analizar la relación del patrón obstructivo y la broncodilatación con la edad gestacional, el antecedente de displasia broncopulmonar, la necesidad de ventilación mecánica invasiva neonatal, y la presencia de asma, medida mediante las cuestiones 1 y 6 del cuestionario validado por el Estudio Internacional de Asma y Alergia en la Infancia (ISAAC) (**Anexo 1**), en la misma cohorte.

Los objetivos secundarios fueron:

- Estimar la prevalencia de asma, medida mediante las cuestiones 1 y 6 del cuestionario validado por el estudio ISAAC, en la misma cohorte.
- Estimar la prevalencia de antecedentes neonatales de displasia broncopulmonar, enfermedad de membrana hialina, ductus arterioso persistente, neumonía, neumotórax, hipertensión pulmonar, sepsis, meningitis, enterocolitis necrotizante y enfermedad por reflujo gastroesofágico, en la misma cohorte.
- Describir la influencia de factores del estilo de vida y de comorbilidad respiratoria, como el tabaquismo activo o la historia de ingresos hospitalarios por patología respiratoria, sobre el desarrollo del patrón obstructivo y/o broncodilatación, en la misma cohorte.
- Comparar la prevalencia de patrón obstructivo medido mediante porcentajes en base a las ecuaciones clásicas propuestas por la ATS/ERS, frente a la prevalencia de patrón obstructivo medido mediante los z-scores de las ecuaciones actuales de la GLI-2012, en la misma cohorte.

### **3. MATERIAL Y MÉTODOS**

#### **3.1. Diseño del estudio**

Se trata de un estudio observacional, descriptivo-analítico, transversal, con estudio de prevalencia y asociación cruzada.

Este trabajo constituye la primera parte de un amplio estudio llevado a cabo por la Unidad de Nefrología Infantil, Cardiología Infantil y Neumología Infantil del Hospital General Universitario de Castellón, que pretende estudiar la función renal, cardíaca y pulmonar de sujetos con antecedentes de prematuridad nacidos en la provincia de Castellón. El reclutamiento de participantes comenzó en noviembre de 2020, y la recogida de datos en abril de 2021. Actualmente, el estudio se encuentra en fase de recogida de datos, cuyo periodo se prolongará hasta completar los datos de un total de 180 participantes. En este estudio preliminar, se presentan los resultados obtenidos a partir de los 50 primeros participantes recogidos. En el **Anexo 2** se adjunta el cronograma del estudio.

#### **3.2. Población de estudio**

La población accesible para el estudio fueron adultos jóvenes nacidos entre 1996 y 2003 con una edad gestacional inferior a 32 semanas y/o con peso al nacimiento inferior a 1500 gramos, que requirieron ingreso en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales (UCIN) del Hospital General Universitario de Castellón (HGUCS).

Los criterios de inclusión para el estudio fueron:

- 1) Tener una edad igual o superior a 18 años en el momento del estudio.
- 2) Haber nacido entre 1996 y 2003, con una edad gestacional inferior a 32 semanas y/o con peso al nacimiento inferior a 1500 gramos.
- 3) Haber ingresado en la UCIN del HGUCS.
- 4) Haber firmado por escrito el consentimiento informado por parte del participante mayor de edad.

Se excluyeron del estudio quienes cumplieron alguno de los criterios de exclusión:

- 1) Presentar algún impedimento físico y/o psíquico para una adecuada y protocolizada ejecución de la espirometría forzada y/o prueba broncodilatadora.
- 2) Presentar diagnóstico de cualquier patología que conlleve malformación congénita pulmonar, cardiovascular y/o torácica, con morbilidad respiratoria.

- 3) Tener antecedentes de resección pulmonar, cirugía de vías respiratorias, cirugía cardiaca y/o cirugía torácica.
- 4) Estar en tratamiento farmacológico con medicamentos que pudieran producir efecto depresor sobre la función respiratoria en el momento del estudio.
- 5) No haber firmado o cumplimentado correctamente el consentimiento informado.

### **3.2.1. Estudio del tamaño muestral**

Para este estudio preliminar, se incluyeron de manera consecutiva los 50 primeros participantes que cumplieron los criterios de selección (muestreo no probabilístico de casos consecutivos). El tamaño muestral total esperado es 180.

Para estimar el tamaño muestral se utilizó el programa Epidat 4.2. Teniendo en cuenta que en España la prevalencia de asma entre los adolescentes nacidos muy prematuros es del 25-30% (34), el tamaño muestral mínimo calculado es de 111 sujetos, con un nivel de confianza del 95% y una precisión absoluta del 5%.

### **3.3. Metodología y fuentes para la recogida de datos**

Los sujetos accesibles para el estudio se identificaron a través de la base de datos Orion Clinic, acotando la búsqueda mediante los filtros «prematuridad < 32 semanas» y «peso al nacimiento < 1500g», para acceder a los informes de alta de la UCIN del HGUCS entre el año 1997 y 2003. El reclutamiento fue por orden cronológico de nacimiento, vía telefónica y/o correo electrónico, donde se adjuntó la Hoja de Información al Participante (HIP) (**Anexo 3**) y se propuso la colaboración.

Con aquellos interesados en participar, se programó una primera cita presencial en el Servicio de Pediatría del HGUCS con vistas a valorar los criterios de selección y firmar el consentimiento informado (**Anexo 4**). Una vez incluidos en el estudio, se programó una segunda cita para la recogida de datos. Las fuentes de información para la recogida fueron: la entrevista clínica, un cuestionario de asma, una prueba de función pulmonar y acceso a registros previos en el historial médico de los participantes.

#### **3.3.1. Entrevista clínica**

Se tuvo una entrevista clínica con cada participante para recopilar datos relativos a sintomatología respiratoria y estilo de vida. Se adjuntan las principales preguntas realizadas durante la interrogatorio clínico en el **Anexo 1**.

### 3.3.2. Cuestionario de asma

Para identificar síntomas de asma, se utilizó la versión española del cuestionario ISAAC (*International Study of Asthma and Allergies in Childhood*) (**Anexo 1**).

El proyecto ISAAC es un estudio transversal multicéntrico dirigido a comparar la prevalencia y gravedad del asma y enfermedades alérgicas en niños y adolescentes de distintas ciudades; en España han participado varias, entre ellas Valencia y Castellón(35).

Para este estudio, se escogió el cuestionario del protocolo en fase III del estudio ISAAC, en su versión española, por haber sido correctamente validado por el servicio de Alergología e Inmunología Clínica de la Universidad de Navarra (36).

Dicho cuestionario consta de ocho preguntas, adjuntas en el **Anexo 1**. La cuestión 1, “*sibilancias alguna vez*”, es la cuestión con mayor especificidad y sensibilidad para detectar sintomatología asmática en niños, siendo útil como herramienta de cribado de asma en la población pediátrica y como indicador de prevalencia acumulada de asma. La cuestión 2, “*sibilancias en los últimos 12 meses*”, se corresponde con la prevalencia actual de asma mal controlada, por lo que es un buen indicador de la evolución y severidad del asma, al igual que las cuestiones 3, 4 y 5. La cuestión 6, “*asma alguna vez*”, es equivalente a tener diagnóstico clínico de la enfermedad. Por último, las cuestiones 7, “*sibilancias con el ejercicio*”, y 8, “*tos seca por la noche*”, se consideran indicadoras de alta sospecha de asma (36,37).

Conforme a la metodología del ISAAC, para este estudio se consideró diagnóstico de asma la respuesta afirmativa a las cuestiones 1 y/o 6, por ser reconocidas como las preguntas más útiles como método de detección precoz de la enfermedad (36).

### 3.3.3. Prueba de función pulmonar

Para evaluar la función pulmonar se realizó una espirometría forzada con prueba broncodilatadora cumpliendo con las últimas recomendaciones de la *American Thoracic Society* y la *European Respiratory Society* (ATS/ERS) (38).

En el momento de la prueba, todos los participantes debieron estar asintomáticos desde el punto de vista respiratorio. Se realizó bajo la supervisión de personal formado, en un espacio ventilado, y con un espirómetro previamente calibrado.

Durante la ejecución, los participantes permanecieron sentados, y se utilizaron pinzas para ocluir las fosas nasales. Los pasos seguidos fueron(38,39):

- 1) Introducción de datos antropométricos del participante para cálculo de valores de referencia: edad (años), peso (kg), talla (cm), sexo y etnia.
- 2) Explicación y demostración de las maniobras a realizar, utilizando un lenguaje apropiado y asegurando la adecuada comprensión del participante.
- 3) Iniciación con varias respiraciones espontáneas a través de la boquilla del espirómetro, hasta lograr un volumen corriente constante.
- 4) Realización de la maniobra de espirometría forzada, dividida en cuatro fases: 1) inspiración máxima hasta capacidad pulmonar total, 2) espiración inicial rápida y fuerte, 3) espiración sostenida hasta obtener una meseta en la curva de flujo-volumen, y 4) inspiración máxima hasta capacidad pulmonar total.
- 5) Administración de 400 microgramos de salbutamol inhalado con cámara espaciadora (prueba broncodilatadora). Pasados 15 minutos desde la inhalación, repetición de la maniobra.
- 6) Validación de la espirometría con los criterios de aceptabilidad y reproducibilidad de la ATS/ERS (39): forma de la curva apropiada, esfuerzo satisfactorio, espiración sostenida durante mínimo cuatro segundos, mínimo tres valores de capacidad vital forzada con una diferencia no mayor del 5%.

Los parámetros espirométricos recogidos fueron: capacidad vital forzada (FVC), volumen espiratorio forzado en el primer segundo ( $FEV_1$ ), cociente  $FEV_1/FVC$ , flujo espiratorio máximo al 50% de la FVC ( $MEF_{50}$ ), y flujo espiratorio medio entre el 25 y el 75% de la FVC ( $MEF_{25-75}$ ).

Tradicionalmente, estos parámetros se han expresado mediante porcentajes sobre valores predichos a partir de ecuaciones de referencia establecidas por la ATS/ERS. Sin embargo, en 2012 surgieron las nuevas ecuaciones de la GLI, que permiten expresar los resultados mediante desviaciones estándar de la media (DE) o z-scores. El valor z-score indica en cuántas desviaciones se diferencia el resultado obtenido de la media observada, para las mismas características antropométricas del paciente. Actualmente, como método de interpretación de la espirometría se prefiere el empleo del z-score por encima del clásico porcentaje predicho, ya que permite la comparación de resultados entre sujetos de diferente sexo, edad, talla, peso o etnia (24). En este estudio, los parámetros espirométricos se midieron de ambas maneras: mediante porcentajes sobre el valor predicho, y mediante z-scores o desviaciones estándar.

El límite inferior de la normalidad (LIN) fijado fue el 80%, conforme con las clásicas ecuaciones de la ATS/ERS (24,39,40). Para la medición con z-scores, en base a las ecuaciones de la GLI-2012, hubo dos posibilidades: -1,64 o -1,96 z-scores. El valor -1,64 es el LIN empleado para el estudio de función pulmonar en pacientes con síntomas respiratorios(39). Sin embargo, para este estudio decidimos fijar un LIN de -1,96 z-scores por ser el valor recomendado para la realización de estudios epidemiológicos (40), además del LIN preferido como cribado en la población general (39). De este modo, se definieron los siguientes patrones en nuestra muestra:

- a) Patrón obstructivo: si  $FEV_1/FVC < 80\%$  y/o  $< -1,96$  DE.
- b) Patrón restrictivo: si  $FVC < 80\%$  y/o  $< -1,96$  DE.

Con respecto a la prueba broncodilatadora (PBD), se utilizó un fármaco agonista beta 2 adrenérgico de acción corta, el salbutamol, cuyo efecto broncodilatador se inició a los pocos minutos y duró entre 6 a 8 horas. Se consideró PBD positiva, y por tanto broncodilatación significativa y reversibilidad de la obstrucción, cuando tras su administración, hubo un incremento del  $FEV_1$  del 12% o superior con respecto al valor obtenido en la espirometría forzada basal ( $FEV_1$  sobre previo  $\geq 12\%$ )(39).

### **3.3.4. Acceso a registros previos**

Para finalizar la recogida, se accedió, a través de la base de datos Orion Clinic del HGUCS, al historial médico de cada participante para recoger datos relativos a la etapa neonatal.

La información recopilada se reunió en una Hoja de Recogida de Datos (**Anexo 1**), individual y anónima para cada participante, adjudicando un código de identificación por participante y obviando datos que pudieran revelar su identidad.

### **3.4. Variables a estudio**

El conjunto de variables recogidas trató sobre características sociodemográficas, neonatales, de evolución respiratoria, de asma, y de función pulmonar. Se tomaron como variables de resultado (o de efecto) las características de función pulmonar, y como variables explicativas (o de exposición), el resto.

#### Características sociodemográficas

- Edad
  - Definición conceptual: tiempo vivido hasta el momento del estudio.



- Definición operativa: cuantitativa continua [años en el momento del estudio].
- Sexo
  - Definición conceptual: condición orgánica.
  - Definición operativa: cualitativa dicotómica [mujer/varón].
- Tabaquismo personal
  - Definición conceptual: participante fumador activo en el momento del estudio.
  - Definición operativa: cualitativa dicotómica [fumador/no fumador].

#### Características de la etapa neonatal

- Edad gestacional
  - Definición conceptual: semanas de vida intrauterina hasta el nacimiento.
  - Definición operativa: cuantitativa continua [semanas de gestación: <28SG prematuro extremo; 28-31SG muy prematuro; 32-33SG prematuro moderado; 34-36SG prematuro tardío; 32-42SG a término; >42SG postérmino] (1).
- Peso al nacimiento
  - Definición conceptual: peso del participante en el momento del nacimiento.
  - Definición operativa: cuantitativa continua [gramos: ≤1000g peso extremadamente bajo al nacer; ≤1500g peso moderadamente bajo al nacer; ≤2500g peso bajo al nacer; 2500-4000g normopeso; ≥4000g macrosómico] (1).
- Ventilación mecánica invasiva
  - Definición conceptual: necesidad de intubación orotraqueal en época neonatal, y conexión a ventilación mecánica.
  - Definición operativa: cualitativa dicotómica [sí/no].
- Patologías neonatales: displasia broncopulmonar, enfermedad de membrana hialina, neumonía neonatal, neumotórax, hipertensión pulmonar, ductus arterioso persistente, sepsis, meningitis, enterocolitis necrotizante.
  - Definición operativa: cualitativa dicotómica [sí/no].

#### Características de evolución respiratoria

- Síntomas con el ejercicio
  - Definición conceptual: participante con síntomas respiratorios durante actividad física de moderada o alta intensidad.
  - Definición operativa: cualitativa dicotómica [sí/no].
- Alergia personal
  - Definición conceptual: participante presenta alguna alergia conocida.
  - Definición operativa: cualitativa dicotómica [sí/no].

- Alergia familiar
  - Definición conceptual: participante con familiar de primer grado alérgico.
  - Definición operativa: cualitativa dicotómica [sí/no].
- Antecedente de neumonías
  - Definición conceptual: participante ha padecido neumonía en algún momento de su vida, viral o bacteriana.
  - Definición operativa: cualitativa dicotómica [sí/no].
- Ingreso hospitalario por patología respiratoria
  - Definición conceptual: participante ha requerido ingreso/s hospitalario por patología respiratoria en algún momento de su vida.
  - Definición operativa: cualitativa dicotómica [sí/no].

### Características de asma

- Asma en la infancia
  - Definición conceptual: participante diagnosticado de asma, hiperreactividad bronquial o bronquitis obstructiva recidivante en la infancia.
  - Definición operativa: cualitativa dicotómica [sí/no].
- Cuestiones 1 y 6
  - Definición conceptual: participante con respuesta afirmativa a cuestiones 1 y/o 6 del cuestionario ISAAC; equivalente a asma confirmada.
  - Definición operativa: cualitativa dicotómica [sí/no].
- Cuestiones 2 a 5
  - Definición conceptual: participante con respuesta afirmativa a las cuestiones 2, 3, 4 o 5 del cuestionario ISAAC; equivale a asma mal controlada (36,37).
  - Definición operativa: cualitativa dicotómica [sí/no].
- Cuestiones 7 y 8
  - Definición conceptual: participante con respuesta afirmativa a las cuestiones 7 y/o 8 del cuestionario ISAAC; equivalente a alta sospecha de asma (36,37).
  - Definición operativa: cualitativa dicotómica [sí/no].
- Tratamiento actual para el asma
  - Definición conceptual: participante utiliza tratamiento farmacológico para control de síntomas asmáticos en el momento del estudio.
  - Definición operativa: cualitativa dicotómica [sí/no].
- Tipo de tratamiento
  - Definición conceptual: tratamiento farmacológico vigente para asma.
  - Definición operativa: cualitativa nominal [nombre del/los fármacos].

## Características de la función pulmonar

- Capacidad vital forzada (FVC)
  - Definición conceptual: parámetro definitorio de restricción (39).
  - Definición operativa: cuantitativa continua [% predicho, DE].
- Cociente FEV<sub>1</sub>/FVC
  - Definición conceptual: parámetro definitorio de obstrucción (39).
  - Definición operativa: cuantitativa continua [%predicho, DE]; cualitativa dicotómica [obstrucción (<80%, <-1,96DE) / no obstrucción (>80% y >-1,96DE)] (40).
- Volumen espiratorio forzado en el primer segundo (FEV<sub>1</sub>)
  - Definición conceptual: parámetro que gradúa severidad de la obstrucción (41).
  - Definición operativa: cuantitativa continua [% predicho, DE] [normal ≥80%, leve 70-79%,>-2DE; moderada 60-69%, <-2 a -2,5DE; moderadamente grave 50-59%, ≤-2,5-3DE; grave 35-49%, <-3DE; muy grave <35%, <-4DE] (41).
- Flujo espiratorio máximo al 50% de la FVC (MEF<sub>50</sub>)
  - Definición conceptual: parámetro indicador de obstrucción en vías aéreas de pequeño y mediano calibre (39).
  - Definición operativa: cuantitativa continua [% predicho].
- Flujo mesoespiratorio o flujo medio entre el 25 y el 75% de la FVC (MEF<sub>25-75</sub>)
  - Definición conceptual: parámetro indicador de obstrucción en vías aéreas de pequeño y mediano calibre.
  - Definición operativa: cuantitativa continua [% predicho].
- Prueba broncodilatadora (PBD)
  - Definición conceptual: espirometría forzada basal y post broncodilatación para valorar el incremento del FEV<sub>1</sub> sobre el previo. PBD positiva indica reversibilidad de la obstrucción (39).
  - Definición operativa: cuantitativa continua [% predicho]; cualitativa dicotómica [PBD + (FEV<sub>1</sub> sobre previo ≥12%) /PBD - (FEV<sub>1</sub> sobre previo<12%)].

### **3.5. Análisis estadístico**

Se creó una base de datos mediante el *software* Access de Microsoft Office (**Anexo 5**), donde se introdujo cada una de las variables. El análisis estadístico se realizó mediante el *software* Stata 13.0. La depuración de los datos se hizo a través de reglas de validación en ambos programas.

En cuanto a la estadística descriptiva, las variables cualitativas se expresaron como proporciones, y las cuantitativas como medias y desviaciones estándar, o como medianas y percentiles, dependiendo de su distribución homogénea o heterogénea. Se comprobó la distribución normal mediante la prueba de Shapiro-Wilk ( $n=50$ ).

Para el análisis bivalente entre variables cualitativas se utilizó la prueba Chi-cuadrado o el test exacto de Fisher, y entre cuantitativas discretas una regresión lineal de Poisson o, en su defecto, regresión binomial negativa. Para la comparación de medias entre grupos se empleó la prueba T de Student.

Los datos estadísticos se dieron con intervalos de confianza del 95% y en todos los contrastes se consideró el nivel de significación estadística  $p<0,05$ .

### **3.6. Aspectos éticos y legales**

El proyecto matriz se aprobó por el Comité de Ética e Investigación con Medicamentos (CEIm) del HGUCS en octubre del 2020 (**Anexo 6**). Igualmente, se redactó un protocolo de investigación para el presente trabajo.

Cada participante fue informado sobre el funcionamiento del estudio mediante la Hoja de Información al Participante (**Anexo 3**) y en las sucesivas visitas presenciales. La firma por escrito del Consentimiento informado (**Anexo 4**) fue un requisito para su inclusión.

Los datos almacenados y analizados quedaron desprovistos de información de carácter personal gracias al empleo de un código de identificación por participante. Así se aseguró su derecho a la privacidad e intimidad, conforme a la Ley Orgánica 3/2018, de 5 de diciembre, de Protección de Datos Personales y garantía de los derechos digitales. El estudio se realizó cumpliendo con la declaración de Helsinki, las Normas de Buena Práctica Clínica, el Secreto Profesional y de acuerdo con la Ley 14/2007, de 3 de julio, de Investigación Biomédica, y la Ley 41/2002, de 14 de noviembre, básica reguladora de la autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica.

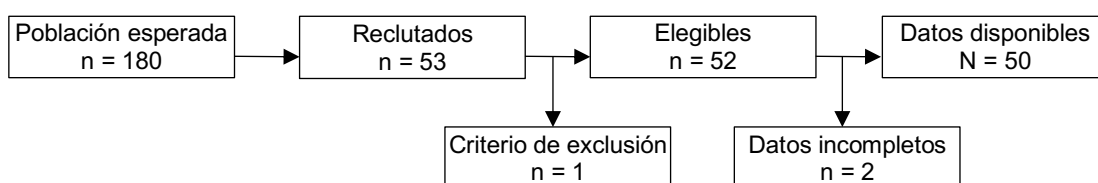
Los autores del estudio declaramos que no existe ningún potencial conflicto de interés relacionado con el proyecto de investigación. No se solicitó financiación para la realización del estudio.

## 4. RESULTADOS

### 4.1. Participantes

De los 180 participantes que se prevé incluir en el estudio definitivo, al inicio de este trabajo, 53 habían sido remitidos ya a la Unidad de Pediatría del HGUCS para valoración de los criterios de selección y firma del consentimiento informado. Una paciente cumplió criterios de exclusión por presentar la enfermedad de Steinert y no poder ejecutar adecuadamente la prueba de función pulmonar. 52 sujetos completaron la espirometría forzada con prueba broncodilatadora. Durante la introducción de variables en la base de datos, se comprobó que dos participantes tenían el cuestionario ISAAC incompleto en su hoja de recogida de datos, quedando la muestra definitiva en 50 pacientes (**Figura 1**).

**Figura 1.** Diagrama de flujo del proceso de selección del estudio.



### 4.2. Resultados descriptivos

Se estudiaron un total de 50 sujetos, 26 mujeres y 24 hombres, con edades comprendidas entre 18 y 24 años. De los 50 participantes, 14 eran fumadores activos en el momento del estudio. En la **Tabla 1** se recogen las características clínicas y sociodemográficas de la población estudiada.

En referencia a los antecedentes neonatales, todos los participantes fueron prematuros e ingresaron en la UCIN del HGUCS. La media de edad gestacional fue 30,52 semanas, con un máximo de 36 y un mínimo de 25 semanas de gestación. La media de peso al nacimiento fue 1223,9 gramos, con un rango entre 500 y 1685 gramos. El 44% de la muestra precisó ventilación mecánica invasiva durante su estancia en la UCIN y la prevalencia del conjunto de patologías neonatales en nuestra muestra fue, en orden descendiente: 44% de sepsis neonatal, 42% de enfermedad de membrana hialina, 26% de displasia broncopulmonar, 14% de enterocolitis necrotizante, 12% de neumonía neonatal, 10% ductus arterioso persistente, 4% de neumotórax y 4% de meningitis.

Durante la evolución respiratoria desde los primeros años de vida hasta el momento del estudio, el 30% del total había requerido ingreso hospitalario por patología respiratoria en algún momento, y el 18% tenía antecedentes de neumonía/s.

Teniendo en cuenta la significación clínica del cuestionario ISAAC, las respuestas afirmativas de los participantes informan sobre una prevalencia acumulada de asma en nuestra muestra del 46% (cuestiones 1 y 6), 12% de asma mal controlada (cuestiones 2 a 5), y 18% con alta sospecha de asma (cuestiones 7 y 8). Hubo una diferencia de tan solo un participante entre el diagnóstico de asma en la infancia y la respuesta afirmativa a las cuestiones 1 y 6, lo cual prueba la eficacia de dicho cuestionario. De los 50, sólo uno estaba bajo tratamiento para asma en el momento del estudio, con salbutamol inhalado (Ventolin) y glucocorticoide vía oral.

En la **Tabla 2** se reúnen los datos de función pulmonar obtenidos en la espirometría forzada con prueba broncodilatadora.

La media muestral de todos los parámetros de función pulmonar estuvo dentro de los rangos de normalidad, tanto en su expresión mediante los clásicos porcentajes predichos como con los actualmente recomendados z-scores. Según los resultados expresados en porcentajes predichos, el patrón obstructivo ( $FEV_1/FVC < 80\%$ ) fue más frecuente que el restrictivo ( $FVC < 80\%$ ), con una diferencia de 6 participantes. Por el contrario, según los valores medidos en z-scores, el patrón restrictivo ( $FVC < -1,96DE$ ) fue más frecuente que el obstructivo ( $FEV_1/FVC < -1,96DE$ ), con una diferencia de 2 participantes. En cualquier caso, hubo más casos por debajo del LIN, y por tanto más casos de afectación pulmonar, interpretando los resultados mediante porcentajes del predicho, que mediante z-scores.

La prevalencia de obstrucción bronquial en nuestro estudio fue del 26% atendiendo a los resultados expresados en porcentajes de valores predichos según los estándares clásicos de la ATS/ERS, y del 8% teniendo en cuenta los z-scores obtenidos a partir de las ecuaciones actuales propuestas por la GLI-2012.

La prevalencia de broncodilatación en la población de estudio fue del 12%. Siguiendo las recomendaciones actuales que abogan a favor del uso del z-score, los resultados revelan una prevalencia de broncodilatación superior a la de obstrucción bronquial en nuestra cohorte de adultos jóvenes con antecedentes de prematuridad.

**Tabla 1. Descripción de la población de estudio (n=50): datos sociodemográficos, antecedentes neonatales y características clínicas respiratorias.**

	Media / N	Dt / %
<b>Características sociodemográficas</b>		
Edad (años)*	20,90	1,78
Mujeres	26	52
Varones	24	48
Tabaquismo activo	14	28
<b>Características de la etapa neonatal</b>		
Edad gestacional (semanas)*	30,52	2,85
Peso al nacer (gramos)*	1223,90	283,66
Ventilación mecánica invasiva	22	44
Displasia broncopulmonar	13	26
Enfermedad de membrana hialina	21	42
Neumonía neonatal	6	12
Neumotórax neonatal	2	4
Hipertensión pulmonar	1	2
Ductus arterioso persistente	5	10
Sepsis neonatal	22	44
Meningitis neonatal	2	4
Enterocolitis necrotizante	7	14
<b>Características de evolución respiratoria</b>		
Ingresos hospitalarios por patología respiratoria	15	30
Antecedente personal de neumonía/s	9	18
Alergia personal	9	18
Alergia familiar	20	40
Síntomas con el ejercicio físico	11	22
<b>Características de asma</b>		
Afirmativa a cuestiones 1 y 6 (confirmación de asma)	23	46
Afirmativa a cuestiones 2 a 5 (asma mal controlada)	6	12
Afirmativa a cuestiones 7 y 8 (alta sospecha de asma)	9	18
Diagnóstico de asma en la infancia – HRB – BOR	24	48
Tratamiento actual para asma	1	2
<b>Nota:</b> variables cuantitativas (*) expresadas en M y DE, cualitativas en N y %.		
N: tamaño de muestra; M: media; Dt: desviación típica; %: porcentaje respecto a la muestra; HRB: hiperreactividad bronquial; BOR: bronquitis obstructiva recidivante.		

**Tabla 2. Descripción de la función pulmonar de la muestra (n = 50): valores medios espirométricos y resultados por debajo del límite inferior de la normalidad.**

	M (% predicho) ± Dt	M (z-score) ± Dt
FVC	93,02 ± 16,28	-0,62 ± 1,36
FEV <sub>1</sub>	90,50 ± 15,89	-0,81 ± 1,34
FEV <sub>1</sub> /FVC	84,33 ± 7,21	-0,33 ± 1,07
MEF <sub>50</sub>	89,82 ± 25,13	-0,48 ± 1,18
MEF <sub>25-75</sub>	80,74 ± 22,97	-0,95 ± 1,11
FEV <sub>1</sub> sobre previo	6,55 ± 5,62	
	<b>N</b>	<b>%</b>
FVC < 80%*	7	14
FVC < -1,96 DE*	6	12
FEV <sub>1</sub> /FVC < 80%**	13	26
FEV <sub>1</sub> /FVC < -1,96 DE**	4	8
FEV <sub>1</sub> sobre previo ≥12%***	6	12

**Nota:** los valores medios de los parámetros espirométricos se muestran expresados mediante porcentajes predichos (columna superior izquierda) y z-scores (columna superior derecha).  
\*Patrón restrictivo; \*\*Patrón obstructivo; \*\*\*Prueba broncodilatadora positiva

### 4.3. Resultados analíticos

Se realizó un análisis bivariante para estudiar la relación de la obstrucción bronquial y la broncodilatación con diferentes variables de exposición o explicativas: edad gestacional, ventilación mecánica invasiva, displasia broncopulmonar, asma, ingresos hospitalarios por patología respiratoria, y tabaquismo personal.

#### 4.3.1. Edad gestacional

En cuanto a la relación entre edad gestacional y obstrucción bronquial, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en las medias de edad gestacional entre los sujetos con y sin patrón obstructivo (**Tabla 3**).

Sí hubo diferencias estadísticamente significativas en la edad gestacional media de los pacientes con broncodilatación ( $p=0,044$ ; IC95%: 26,07 a 30,60). Tal y como se representa en la **Figura 2**, se observó una edad gestacional media significativamente inferior en el grupo con prueba broncodilatadora positiva ( $28,35 \pm 2,16$ SDG).

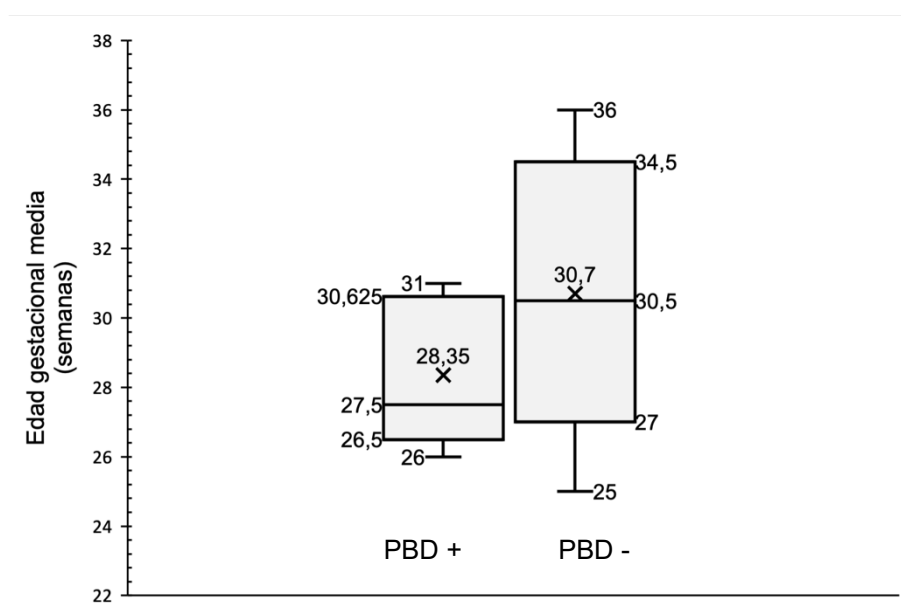


**Tabla 3.** Comparación entre medias de edad gestacional en pacientes (n=50) con y sin obstrucción bronquial y broncodilatación.

	n	M (SDG) ± Dt	IC95	T-student
FEV <sub>1</sub> /FVC ≥ 80%	37	30,46 ± 2,73	29,55 a 31,37	t=-0,251
FEV <sub>1</sub> /FVC < 80% (Obstr)	13	30,69 ± 3,28	28,71 a 32,67	p=0,803
FEV <sub>1</sub> /FVC ≥ -1,96DE	46	30,54 ± 2,83	27,82 a 33,85	t=0,195
FEV <sub>1</sub> /FVC < -1'96DE (Obstr)	4	30,25 ± 3,59	27,53 a 33,56	p=0,846
FEV <sub>1</sub> sobre previo < 12%	44	30,82 ± 2,82	29,96 a 31,68	t=2,068
FEV <sub>1</sub> sobre previo ≥ 12% (Bdt)	6	<b>28,35 ± 2,16</b>	<b>26,07 a 30,60</b>	<b>p=0,044<sup>α</sup></b>

Obstr: patrón obstructivo; Bdt: broncodilatación; SDG: semanas de gestación; IC95: intervalo de confianza al 95%; p: nivel crítico de significación; t: estadístico de contraste; <sup>α</sup> p-valor<0'05: significación estadística.

**Figura 2.** Comparación de la edad gestacional media entre pacientes con y sin respuesta broncodilatadora.



**Nota:** Los diagramas de cajas muestran para cada grupo, PBD+ y PBD-, los valores de la media (x), mediana, rango intercuartílico, valores mínimos y máximos. PBD: prueba broncodilatadora.

#### 4.3.2. Obstrucción bronquial

No se observaron diferencias estadísticamente significativas en los valores medios del cociente FEV<sub>1</sub>/FVC, definitorio de obstrucción, entre los sujetos expuestos y no expuestos a ventilación mecánica invasiva, ni entre aquellos con y sin displasia broncopulmonar, asma, ni broncodilatación (**Tabla 4**).

**Tabla 4. Valor medio del cociente FEV<sub>1</sub>/FVC en función de la exposición a ventilación mecánica invasiva neonatal, displasia broncopulmonar, y asma clínica y funcional.**

		n	M (%predicho) ± Dt	IC95	T-student
VMI neonatal	Sí	22	82,67 ± 7,68	79,28 a 86,07	t=1,465
	No	28	85,64 ± 6,68	83,05 a 88,23	p=0,149
DBP	Sí	13	83,42 ± 8,19	78,48 a 88,37	t=0,526
	No	37	84,66 ± 6,93	82,34 a 86,97	p=0,601
Cuestiones 1 y 6*	Sí	23	83,58 ± 6,22	80,89 a 86,27	t=0,678
	No	27	84,98 ± 8,03	81,80 a 88,15	p=0,501
Broncodilatación**	Sí	6	79,81 ± 10,90	68,37 a 91,25	t=1,667
	No	44	84,95 ± 6,49	82,98 a 86,93	p=0,102
		n	M (z-score) ± Dt	IC95	T-student
VMI neonatal	Sí	22	-0,57 ± 1,11	-1,06 a -0,07	t=1,371
	No	28	-0,15 ± 1,03	-0,55 a 0,25	p=0,177
DBP	Sí	13	-0,48 ± 1,27	-1,25 a 0,29	t=0,564
	No	37	-0,28 ± 1,01	-0,62 a 0,06	p=0,576
Cuestiones 1 y 6*	Sí	23	-0,46 ± 0,88	0,84 a 0,08	t=0,781
	No	27	-0,22 ± 1,22	0,71 a 0,26	p=0,438
Broncodilatación**	Sí	6	-0,93 ± 1,62	-2,63 a 0,77	t=1,479
	No	44	-0,25 ± 0,98	-0,55 a 0,05	p=0,146

**Nota:** los datos reflejan la media del cociente FEV<sub>1</sub>/FVC medido en % predichos y en z-scores.

VMI: ventilación mecánica invasiva; DBP: displasia broncopulmonar. \*Cuestiones 1y6 equivalen a diagnóstico de asma según metodología ISAAC. \*\*Broncodilatación = PBD+ = FEV<sub>1</sub> sobre previo ≥ 12%.

Se realizó un análisis bivalente entre la presencia o no de obstrucción bronquial, y posibles factores de riesgo (**Tabla 5**). La frecuencia observada de patrón obstructivo para cada categoría de exposición fue diferente dependiendo de la medida utilizada; para cualquier variable de exposición se detectó más casos de obstrucción bronquial con el cociente FEV<sub>1</sub>/FVC medido en porcentajes predichos que medido en z-scores. En cualquier caso, no hubo asociación estadísticamente significativa entre la obstrucción bronquial con ninguna de las variables de exposición contrastadas. De manera que ni la VMI neonatal, ni la DBP, ni el asma, ni la historia de ingresos hospitalarios por patología respiratoria, ni el tabaquismo activo, modifican de manera estadísticamente significativa la proporción de sujetos con obstrucción en nuestra muestra. Aunque cabe señalar que, dentro del grupo de pacientes prematuros con obstrucción, más de la mitad precisó ventilación mecánica invasiva en la época neonatal.

**Tabla 5. Frecuencia del patrón obstructivo en función de características neonatales, de evolución respiratoria y sociales.**

Variables		Obstrucción bronquial					
		FEV <sub>1</sub> /FVC<80%			FEV <sub>1</sub> /FVC<-1,96DE		
		Sí (n=13)	No (n=37)	Test $\chi^2$	Sí (n=4)	No (n=46)	Test $\chi^2$
VMI	Sí	7 (53,85%)	15 (40,54%)	$\chi^2=0,691$	3 (75%)	19 (41,30%)	$\chi^2=1,696$
	No	6 (46,15%)	22 (59,46%)	$p=0,406$	1 (25%)	27 (58,70%)	$p=0,193$
DBP	Sí	4 (30,77%)	9 (24,32%)	$\chi^2=0,208$	2 (50%)	11 (23,91%)	$\chi^2=1,302$
	No	9 (69,23%)	28 (75,68%)	$p=0,649$	2 (50%)	35 (76,09%)	$p=0,254$
Cuest1y6	Sí	6 (46,15%)	17 (45,95%)	$\chi^2=0,001$	1 (25%)	22 (47,83%)	$\chi^2=0,772$
	No	7 (53,85%)	20 (54,05%)	$p=0,990$	3 (75%)	24 (52,17%)	$p=0,380$
Ingresos*	Sí	4 (30,77%)	11 (29,73%)	$\chi^2=0,005$	2 (50%)	13 (28,26%)	$\chi^2=0,828$
	No	9 (69,23%)	26 (70,27%)	$p=0,944$	2 (50%)	33 (71,74%)	$p=0,363$
Tabaco**	Sí	5 (38,46%)	9 (24,32%)	$\chi^2=0,954$	1 (25%)	13 (28,26%)	$\chi^2=0,019$
	No	8 (61,54%)	28 (75,68%)	$p=0,329$	3 (75%)	33 (71,74%)	$p=0,889$

%: porcentaje dentro de la categoría de obstrucción sí/no; Cuest1y6: cuestiones 1y6 del ISAAC, equivalentes a asma;  $\chi^2$ : estadístico de contraste; \*Ingresos hospitalarios por patología respiratoria, \*\*Tabaquismo personal activo en el momento del estudio.

### 4.3.3. Broncodilatación

Tal y como se refleja en la **Figura 3** y **Tabla 6**, los resultados reflejaron una asociación estadísticamente significativa la prueba broncodilatadora positiva (PBD+) y las variables comentadas a continuación.

Se observó que la proporción de respuesta broncodilatadora en aquellos que precisaron ventilación mecánica invasiva neonatal fue significativamente superior a la proporción de broncodilatación en el grupo de prematuros que no requirió soporte ventilatorio ( $p=0,003$ ;  $\chi^2=8,678$ ).

Ningún paciente con PBD+ respondió de manera afirmativa a las cuestiones 1 ni 6, es decir, ninguno refirió haber presentado sibilancias alguna vez ni tampoco diagnóstico de asma ( $p=0,016$ ;  $\chi^2=5,808$ ).

Además, considerando los resultados de obstrucción medida mediante porcentajes sobre el valor predicho (FEV<sub>1</sub>/FVC<80%), se encontró una relación estadísticamente significativa de la broncodilatación con la obstrucción, donde el 80% de los pacientes con resultado positivo en la prueba broncodilatadora presentaron además patrón

obstructivo en la espirometría. En cambio, considerando los resultados de obstrucción medida mediante z-scores ( $FEV_1/FVC < -1,96DE$ ), tan solo el 20% del grupo con PBD+ asoció también obstrucción.

En definitiva, según los resultados obtenidos, los pacientes con prueba broncodilatadora positiva no presentaron síntomas ni diagnóstico de asma, en cambio, sí se asociaron de manera significativa al patrón obstructivo clásico medido en porcentajes del valor predicho.

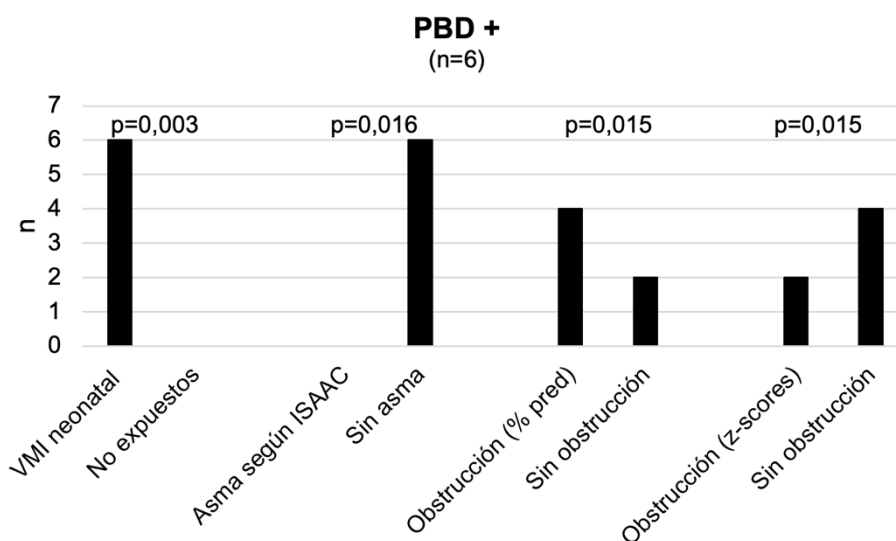
No se encontraron diferencias significativas en la proporción de broncodilatación entre los prematuros que presentaron displasia broncopulmonar y los que no. La historia de ingresos hospitalarios y el tabaquismo tampoco influyeron de manera significativa en la respuesta broncodilatadora.

**Tabla 6. Frecuencia de respuesta broncodilatadora en función de características neonatales, de evolución respiratoria y sociales.**

Variables		Broncodilatación		Test $\chi^2$
		PBD + (n=6)	PBD - (n=44)	
VMI	Sí	<b>6 (100%)</b>	16 (36,36%)	$\chi^2=8,678$ <b>p=0,003<sup>α</sup></b>
	No	0 (0%)	28 (63,64%)	
DBP	Sí	3 (50%)	10 (22,73%)	$\chi^2=2,041$ p=0,153
	No	3 (50%)	34 (77,27%)	
Cuestiones 1 y 6	Sí	0 (0%)	23 (52,27%)	$\chi^2=5,808$ <b>p=0,016<sup>α</sup></b>
	No	<b>6 (100%)</b>	21 (47,73%)	
FEV <sub>1</sub> /FVC<80% (Obstr)	Sí	<b>4 (80%)</b>	9 (20,45%)	$\chi^2=5,945$ <b>p=0,015<sup>α</sup></b>
	No	2 (20%)	35 (79,55%)	
FEV <sub>1</sub> /FVC<-1,96DE (Obstr)	Sí	<b>2 (20%)</b>	2 (4,55%)	$\chi^2=5,861$ <b>p=0,015<sup>α</sup></b>
	No	4 (80%)	42 (95,45%)	
Ingresos	Sí	3 (50%)	12 (27,27%)	$\chi^2=1,299$ p=0,254
	No	3 (50%)	32 (72,73%)	
Tabaco	Sí	1 (16,67%)	13 (29,55%)	$\chi^2=0,343$ p=0,510
	No	5 (83,33%)	31 (70,45%)	

%: porcentaje dentro de la categoría broncodilatación sí/no; <sup>α</sup>p-valor<0,05: significación estadística; PBD: prueba broncodilatadora; Obstr: patrón obstructivo.

**Figura 3. Variables con diferencias estadísticamente significativas ( $p < 0,05$ ) en la proporción de broncodilatación.**



**Nota:** se expresan los valores p obtenidos para cada variable de exposición mediante la prueba estadística chi-cuadrado. VMI: ventilación mecánica invasiva. % pred: unidad de medición de la obstrucción mediante porcentaje sobre el valor predicho por la ATS/ARS.

## 5. DISCUSIÓN

Hemos evaluado la función pulmonar de 50 adultos jóvenes mayores de 18 años con antecedentes de prematuridad y nacidos en la «era postsurfactante». Los resultados informan sobre una función pulmonar media en la población de estudio dentro de los rangos de normalidad, con una prevalencia de prueba broncodilatadora positiva superior a la de patrón obstructivo según los valores medidos mediante z-scores (12% frente a 8%). Los resultados revelan, asimismo, una edad gestacional media significativamente inferior entre los exprematuros con prueba broncodilatadora positiva ( $p=0,044$ ; IC95%: 26,07 a 30,60). Por contra, el patrón obstructivo parece no acompañarse de diferencias significativas en la edad gestacional media de nuestra muestra.

También, los resultados ponen de manifiesto que la ventilación mecánica invasiva en la época neonatal se asocia a una proporción significativamente superior de pacientes con broncodilatación ( $p=0,003$ ,  $\chi^2=8,678$ ). Aunque en nuestro estudio no hubo diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la obstrucción, la tendencia es que la VMI neonatal también podría favorecer el desarrollo de patrón obstructivo, ya que más de la mitad de nuestros pacientes prematuros con obstrucción había precisado soporte ventilatorio invasivo en la época neonatal. Tal vez aumentando la

muestra como tenemos previsto (n=180), y/o reduciendo el LIN para la medición en z-score a -1,64DE, esta asociación se refuerce.

Curiosamente, ninguno de los pacientes con PBD+ respondió de manera afirmativa a las cuestiones 1 ni 6, es decir, ninguno presentó diagnóstico de asma ni tampoco refirió haber presentado sibilancias u otra sintomatología respiratoria. Estos resultados no eran esperables ya que sugieren una baja percepción de su sintomatología, quizás porque han convivido con la misma desde su nacimiento prematuro. Lo que sí era esperable es su asociación estadísticamente significativa con el patrón obstructivo; donde el 80% de los pacientes que presentaron una PBD+, asociaron además patrón obstructivo según los resultados medidos en porcentajes del valor predicho ( $FEV_1/FVC < 80\%$ ). No ocurrió así con la medición de los resultados mediante z-scores, los cuales, contrariamente, indican que la mayor parte de pacientes con PBD+ no presentaron patrón obstructivo ( $FEV_1/FVC < -1,96DE$ ). Esta contradicción entre la medición en porcentajes y la medición en z-scores nos llevan a plantearnos de nuevo la posibilidad de bajar el LIN a -1,64DE con tal de equiparar los resultados.

Recordemos que, generalmente se proponen dos valores de z-scores como LIN, -1,64 y -1,96. Nuestra elección fue -1,96 por ser el valor de z-score recomendado en los estudios epidemiológicos y como *screening*. Sin embargo, de cara al estudio que se está realizando a mayor escala como continuidad de este trabajo preliminar, sugerimos la comprobación de los análisis reduciendo el LIN a -1,64DE, con tal de comprobar si de este modo existirían nuevas asociaciones estadísticamente significativas al igual que ha ocurrido con la broncodilatación.

A pesar de que los avances en los cuidados perinatales han permitido una reducción en la tasa de complicaciones respiratorias asociadas a la prematuridad, es evidente, en vista a los resultados obtenidos, que la prematuridad sigue teniendo cierto impacto sobre la función pulmonar de los sujetos nacidos prematuros.

De los escasos estudios llevados a cabo en adultos, el realizado por Tonje et al.(16) confirma una alteración de la función pulmonar en adultos con antecedentes de prematuridad, asociando una reducción significativa de todos los valores medios espirométricos en su muestra formada por 148 participantes. Esta alteración en los parámetros de la espirometría no coincide con los resultados obtenidos en nuestro estudio, donde la media permaneció dentro de la normalidad para cualquier parámetro. Esto puede ser debido a nuestro reducido tamaño muestral comparado con el estudio de Tonje et al. Sin embargo, dado que este trabajo es una primera

aproximación del estudio matriz cuyo tamaño muestral esperado es de 180, esta disconformidad también será un punto a tener en cuenta para la continuidad del estudio. No todo fueron diferencias, puesto que, en dicho estudio al igual que en el nuestro, también se evaluó la sintomatología respiratoria mediante el cuestionario ISAAC. El 45% de su muestra respondió afirmativamente a la cuestión 1, “*sibilancias alguna vez*”, un porcentaje muy similar al obtenido en nuestro estudio para las cuestiones 1 y/o 6, que fue 46%. Esto prueba una prevalencia de asma clínica similar en ambas cohortes de adultos prematuros, siendo una prevalencia relativamente alta en comparación con la prevalencia de asma en adolescentes prematuros en España que es de 25-30%, y en la población general de adolescentes en España, que es de 9% (34).

Para la evaluación de la función pulmonar, el estudio de Tonje et al. (16) únicamente empleó la espirometría forzada, pero no la PBD. El 30% de su muestra presentó patrón obstructivo medido con z-scores, mientras que en nuestro estudio obtuvimos un 8% en la medición con z-scores y un 26% en la medición con % del valor predicho. Ellos utilizaron como LIN -1,64DE, nosotros -1,96DE, por lo tanto, tal vez al reducir nuestro LIN en el estudio matriz a -1,64DE los resultados sean más acertados.

En cuanto a la respuesta broncodilatadora, el amplio estudio EPIcure (42), realizado sobre una cohorte de 307 niños de 11 años nacidos prematuros extremos, revela una prevalencia de PBD+ del 27%, donde menos de la mitad había recibido tratamiento farmacológico con broncodilatadores en los años previos. Contrastando esta información con nuestro estudio, nuestra prevalencia de PBD+ fue del 12% y tan solo uno de nuestros participantes había empleado tratamiento para el control de sintomatología asmática. Estos datos sugieren un posible infratratamiento en la población de sujetos nacidos prematuros, lo cual se reafirma en una revisión sistemática sobre el manejo de broncodilatadores en la población infantil con antecedentes de prematuridad; según dicha revisión, no son infrecuentes los casos de niños exprematuros infratratados a pesar de presentar valores del FEV<sub>1</sub> por debajo del LIN (43).

Volviendo al estudio EPIcure, el pasado año 2020 se publicó una continuación 8 años después, cuando los participantes habían cumplido ya 19 años. De nuevo observaron una proporción de PBD+ superior en el grupo de adolescentes nacidos prematuros frente a los nacidos a término. Además, añadieron que, esta broncodilatación típicamente observada en la prematuridad fue significativamente más frecuente en aquellos con DBP (7); datos que no coinciden con nuestros resultados en cuanto a la

relación entre PBD+ y DBP, y que de nuevo tendrán que ser verificados en el próximo estudio a realizar.

En lo que respecta a la sintomatología respiratoria, tanto en el estudio EPIcure (7,42) como en diversas revisiones sistemáticas (22,44,45), se describe una mayor frecuencia de síntomas respiratorios en la población de niños, adolescentes y adultos jóvenes con antecedentes de prematuridad, en comparación con la población nacida a término. Así pues, se distinguen dos posibles presentaciones de patología respiratoria en el paciente nacido prematuro: por un lado, aquellos exprematuros que debutan con clínica respiratoria, y por otro lado aquellos sin síntomas, pero con alteración de la función pulmonar (43). Nuestro estudio supone un buen ejemplo de esta última forma de presentación, donde la reversibilidad de la obstrucción al flujo aéreo (broncodilatación, PBD+) ha sido la alteración de la función pulmonar con mayor significancia y especificidad estadística a la hora de detectar patología respiratoria en nuestra población de adultos jóvenes nacidos prematuros, y no así otras formas de afectación pulmonar como pudiera ser el patrón obstructivo.

Esta variabilidad en el fenotipo respiratorio, así como la carencia de unos criterios claramente establecidos que describan la patología respiratoria asociada a la prematuridad, conducen a fallos en el diagnóstico y tratamiento de los pacientes nacidos prematuros (22,44). Es importante su diferenciación con la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), donde la limitación al flujo aéreo es fija o mínimamente reversible, además de ser una entidad poco frecuente en jóvenes sin una historia larga de tabaquismo (44). Es igualmente relevante su diferenciación con el asma, donde la broncodilatación también es una característica típica, sin embargo, un paciente asmático suele presentar una sintomatología respiratoria típica, mientras que el paciente prematuro con broncodilatación puede que se presente con escasa o ninguna clínica respiratoria, tal y como ha ocurrido en nuestro estudio. Resulta prioritario aclarar la ambigüedad entre diagnósticos y establecer un consenso sobre el manejo del tratamiento broncodilatador en el paciente nacido prematuro, con tal de optimizar la práctica clínica y la salud respiratoria a corto y largo plazo en la población de pacientes con antecedentes de prematuridad.

Este trabajo, a pesar de ser un estudio preliminar, ha obtenido unos resultados concluyentes y de gran utilidad para el estudio original. Ha servido como guía para replantear nuevas hipótesis y valorar determinados cambios en la metodología del estudio original, como la reducción del límite inferior de la normalidad de -1,96 a -1,64 z-scores.



Al tratarse de un estudio piloto, su principal limitación es el reducido tamaño muestral (n=50), sin embargo, esta muestra no supone ni una tercera parte del tamaño total previsto (n=180), así que esta limitación será mejorada en el próximo estudio. Otra limitación es la imposibilidad para determinar causalidad a partir de los resultados obtenidos, pues al tratarse de un estudio transversal es imposible conocer la secuencia temporal entre las variables de exposición y de resultado. Ahora bien, a pesar de no poder ofrecer inferencias causales, lo que sí hemos logrado son unos resultados realmente significativos en cuanto la función pulmonar de adultos jóvenes con antecedentes de prematuridad. Se han hallado resultados estadísticamente significativos y se han observado diferentes tendencias en el comportamiento de la función pulmonar de estos pacientes.

Así pues, este trabajo ha supuesto una primera aproximación a lo que será el estudio definitivo, el cual al ampliar el tamaño muestral y adaptar los sugeridos cambios, podrá arrojar información muy interesante y conclusiones de impacto a mayor escala, que servirán como base para futuros estudios analíticos en el campo de la salud respiratoria de la población con antecedentes de prematuridad.

## **6. CONCLUSIÓN**

La prueba broncodilatadora tiene una importancia imperativa en el estudio de la función pulmonar de los adultos jóvenes nacidos prematuros en la era postsurfactante. El resultado positivo en esta prueba parece ser el marcador más sensible para la detección de enfermedad pulmonar asociada a la prematuridad, pudiendo presentarse como hallazgo único, sin la coexistencia de obstrucción bronquial ni de sintomatología respiratoria o asma.

La menor edad gestacional al nacimiento y el empleo de ventilación mecánica invasiva neonatal suponen un factor de riesgo para el desarrollo de esta broncodilatación a largo plazo, pero no para el desarrollo de obstrucción bronquial. El antecedente de displasia broncopulmonar, la historia de ingresos hospitalarios por patología respiratoria, y el tabaquismo, no parecen favorecer de manera significativa la aparición de ninguna de estas dos alteraciones.

Esperamos reafirmar estas conclusiones preliminares en el estudio definitivo realizado a mayor escala, para poder así ampliar el conocimiento sobre la enfermedad pulmonar asociada a la prematuridad y mejorar o incluso prevenir sus efectos en la salud respiratoria de los pacientes nacidos prematuros.

## 7. AGRADECIMIENTOS

Quisiera agradecer a todos aquellos que han colaborado y me han prestado su ayuda durante la realización de este trabajo.

En primer lugar, a mi tutor, Mario, por su dedicación, por confiar en mí, y por saber hacer de la exigencia un proceso de disfrute y ganas por hacer las cosas lo mejor que sé. Lecciones que siempre tendré en cuenta.

A todo el Servicio de Pediatría del Hospital General de Castellón. Especialmente a Cris, por ser tan servicial y haberme ayudado en cuanto la he necesitado, y a Jesús, por su importante y gran aportación en la elaboración de este trabajo.

Por supuesto agradecer a los cincuenta participantes en el estudio, sin ellos no hubiera sido posible.

Y, por último, a mis padres, por su eterna paciencia y apoyo incondicional. El haber llegado hasta aquí se lo debo a mi madre, gracias a ella voy a cumplir la meta que siempre he perseguido, dedicarme a la profesión más bonita de todas. Meta que dedico a mi abuela, sé lo orgullosa que estaría de mí.

## 8. BIBLIOGRAFÍA

1. Organización Mundial de la Salud. Nacimientos prematuros [Internet]. Nacimientos prematuros. 2018 [cited 2022 May 20]. Available from: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/preterm-birth>.
2. Instituto Nacional de Estadística (INE). Nacimientos por tipo de parto, tiempo de gestación y grupo de edad de la madre. [Internet]. Estadística de nacimientos. Movimiento natural de la población. Resultados. 2020 [cited 2022 May 20]. Available from: <https://www.ine.es/jaxi/Datos.htm?tpx=23775#!tabs-grafico>.
3. Del Río R, Thió M, Bosio M, Figueras J, Iriondo M. Prediction of mortality in premature neonates. An updated systematic review. *Anales de Pediatría*. 2020 Jul 1;93(1):24–33.
4. Ministerio de Sanidad Servicios Sociales e Igualdad. Unidades de Neonatología. Estándares y recomendaciones de calidad. [Internet]. 2014 [cited 2022 May 20]. p. 29–39. Available from: <http://publicacionesoficiales.boe.es>.
5. Pallás Alonso C, García González P, Jimenez Moya A, Loureiro González B, Martín Peinador Y, Soriano Faura J, et al. Follow-up protocol for newborns of birthweight less than 1500 g or less than 32 weeks gestation. *Anales de Pediatría*. 2018 Apr 1;88(4):229.e1-229.e10.
6. Moro Serrano M, Fernández Pérez C, Figueras Alloy J, Pérez Rodríguez J, Coll E, Doménech Martínez E, et al. SEN1500: Design and implementation of a registry of infants weighing less than 1,500 G at birth in Spain. *Anales de Pediatría*. 2008 Feb 1;68(2):181–8.
7. Hurst JR, Beckmann J, Ni Y, Bolton CE, McEniery CM, Cockcroft JR, et al. Respiratory and cardiovascular outcomes in survivors of extremely preterm birth at 19 years. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2020 Aug 1;202(3):422–32.
8. Gilfillan M, Bhandari A, Bhandari V. Diagnosis and management of bronchopulmonary dysplasia. *The BMJ*. 2021 Oct 20;375(1974).
9. 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. *Pediatric Pulmonology*. 2021 May 1;56(5):1205–14.
10. Bonadies L, Zaramella P, Porzionato A, Perilongo G, Muraca M, Baraldi E. Present and future of bronchopulmonary dysplasia. Vol. 9, *Journal of Clinical Medicine*. MDPI; 2020.
  11. McGrath-Morrow SA, Collaco JM. Bronchopulmonary dysplasia: what are its links to COPD? Vol. 13, *Therapeutic Advances in Respiratory Disease*. SAGE Publications Ltd; 2019.
  12. Davidson LM, Berkelhamer SK. Bronchopulmonary dysplasia: Chronic lung disease of infancy and long-term pulmonary outcomes. Vol. 6, *Journal of Clinical Medicine*. MDPI; 2017.
  13. 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. *Anales de Pediatría*. 2013 Oct;79(4).
  14. Thébaud B, Goss KN, Laughon M, Whitsett JA, Abman SH, Steinhorn RH, et al. Bronchopulmonary dysplasia. Vol. 5, *Nature Reviews Disease Primers*. Nature Publishing Group; 2019.
  15. Bentsen MH, Markestad T, Øymar K, Halvorsen T. Lung function at term in extremely preterm-born infants: A regional prospective cohort study. *BMJ Open*. 2017 Oct 1;7(10).
  16. Bårdsen T, Røksund OD, Benestad MR, Hufthammer KO, Clemm HH, Mikalsen IB, et al. Tracking of lung function from 10 to 35 years after being born extremely preterm or with extremely low birth weight. *Thorax* [Internet]. 2022 Apr 11; Available from: <https://thorax.bmj.com/lookup/doi/10.1136/thoraxjnl-2021-218400>
  17. Doyle LW, Irving L, Haikerwal A, Lee K, Ranganathan S, Cheong J. Airway obstruction in young adults born extremely preterm or extremely low birth weight in the postsurfactant era. *Thorax*. 2019 Dec 1;74(12):1147–53.
  18. Fierro JL, Passarella M, Lorch SA. Prematurity as an Independent Risk Factor for the Development of Pulmonary Disease. *The Journal of Pediatrics*. 2019 Oct 1;213:110–4.

19. 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. *Pediatric Pulmonology*. 2018 Oct 21;53(12):1633–9.
20. Näsänen-Gilmore P, Sipola-Leppänen M, Tikanmäki M, Matinlinna HM, Eriksson JG, Järvelin MR, et al. Lung function in adults born preterm. *PLoS ONE*. 2018 Oct 1;13(10).
21. 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 Aug 1;72(8):702–11.
22. Collaco JM, McGrath-Morrow SA. Respiratory phenotypes for preterm infants, children, and adults: Bronchopulmonary dysplasia and more. Vol. 15, *Annals of the American Thoracic Society*. American Thoracic Society; 2018. p. 530–8.
23. Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica. Actualización de la Guía Española para el Manejo de Asma GEMA 5.2. [Internet]. 2022. Disponible en: [www.gemasma.com](http://www.gemasma.com)
24. López Neyra A, Albi Rodríguez S, Sanz Santiago V, Urgellés Fajardo E, Troyano Rivas C, Villa Asensi J. ¿Y esta espirometría es normal? Revisión. Interpretando la función pulmonar. Una perspectiva para el siglo XXI desde la Neumología pediátrica. *Revista de Patología Respiratoria*. 2015;18(2):63–71.
25. Russo D, Lizzi M, di Filippo P, di Pillo S, Chiarelli F, Attanasi M. Time-Specific Factors Influencing the Development of Asthma in Children. *Biomedicines*. 2022 Mar 24;10(4):758.
26. Toppila-Salmi S, Lemmetyinen R, Chanoine S, Karjalainen J, Pekkanen J, Bousquet J, et al. Risk factors for severe adult-onset asthma: a multi-factor approach. *BMC Pulmonary Medicine*. 2021 Dec 1;21(1).
27. Muñoz X, Álvarez-Puebla MJ, Arismendi E, Arochena L, Ausín M del P, Barranco P, et al. The MEGA Project: A Study of the Mechanisms Involved in the Genesis and Disease Course of Asthma. *Asthma Cohort Creation and Long-Term Follow-Up*. *Archivos de Bronconeumología*. 2018 Jul 1;54(7):378–85.

28. Bobolea I, Arismendi E, Valero A, Agustí A. Early life origins of asthma: A review of potential effectors. Vol. 29, *Journal of Investigational Allergology and Clinical Immunology*. ESMON Publicidad S.A.; 2019. p. 168–79.
29. Pérez Tarrazona S, Solano Galán P, Bartoll Alguacil E, Alfonso Diego J. Bronchopulmonary dysplasia as a risk factor for asthma in school children and adolescents: A systematic review. *Allergologia et Immunopathologia*. 2017 Jun 28;46(1):87–98.
30. Been J v., Lugtenberg MJ, Smets E, van Schayck CP, Kramer BW, Mommers M, et al. Preterm Birth and Childhood Wheezing Disorders: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS Medicine*. 2014 Jan;11(1).
31. Sonnenschein-Van Der Voort AMM, Arends LR, de Jongste JC, Annesi-Maesano I, Arshad SH, Barros H, et al. Preterm birth, infant weight gain, and childhood asthma risk: A meta-analysis of 147,000 European children. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2014;133(5):1317–29.
32. Mansbach JM, Ying Q, Espinola JA, Puls HT, Sullivan AF, Camargo CA. Late Pre-term Infants with Severe Bronchiolitis and Risk of Asthma by Age 5 Years. *The Journal of Pediatrics*. 2022 Sep 29;241:247–50.
33. Álvarez-Fuente M, Arruza L, Muro M, Zozaya C, Avila A, López-Ortego P, et al. The economic impact of prematurity and bronchopulmonary dysplasia. *European Journal of Pediatrics*. 2017 Dec 1;176(12):1587–93.
34. Arroyas M, Calvo C, Rueda S, Esquivias M, Gonzalez-Menchen C, Gonzalez-Carrasco E, et al. Asthma prevalence, lung and cardiovascular function in adolescents born preterm. *Scientific Reports*. 2020 Dec 1;10(1).
35. Grupo ISAAC España. Objetivo y métodos del estudio ISAAC (International Study of Asthma and Allergy in Childhood). *ANALES Sis San Navarra*. 1997;20(1).
36. Fernández CM, Guillen-Grima F, Fernández-Benítez M, Pérez Miranda M. Validation of the Spanish version of the Phase III ISAAC questionnaire on asthma SNIPE-project View project. *Journal of investigational allergology & clinical immunology*. 2005;15(3):201–10.

37. Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica SEPAR, Fundación Española del Pulmón. Manual SEPAR de Procedimientos. Cuestionarios de utilidad en el asma bronquial. Vol. 34. 2017. 13–14 p.
38. Graham BL, Steenbruggen I, Barjaktarevic IZ, Cooper BG, Hall GL, Hallstrand TS, et al. Standardization of spirometry 2019 update an official American Thoracic Society and European Respiratory Society technical statement. Vol. 200, American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine. American Thoracic Society; 2019. p. E70–88.
39. González Pérez-Yarza E. La función pulmonar en el niño: principios y aplicaciones. Ergon; 2007.
40. Gáldiz JB, Martínez Llorens J. New spirometric reference values. Archivos de Bronconeumología. 2013;49(10):413–4.
41. Quanjer PH, Pretto JJ, Brazzale DJ, Boros PW. Grading the severity of airways obstruction: New wine in new bottles. European Respiratory Journal. 2014 Feb 1;43(2):505–12.
42. Bolton CE, Bush A, Hurst JR, Kotecha S, McGarvey L. Lung consequences in adults born prematurely. Vol. 70, Thorax. BMJ Publishing Group; 2015. p. 574–80.
43. Kotecha SJ, Edwards MO, Watkins WJ, Lowe J, Henderson AJ, Kotecha S. Effect of bronchodilators on forced expiratory volume in 1 s in preterm-born participants aged 5 and over: A systematic review. Vol. 107, Neonatology. S. Karger AG; 2015. p. 231–40.
44. Kotecha SJ, Edwards MO, Watkins WJ, Lowe J, Henderson AJ, Kotecha S. Effect of bronchodilators on forced expiratory volume in 1 s in preterm-born participants aged 5 and over: A systematic review. Vol. 107, Neonatology. S. Karger AG; 2015. p. 231–40.
45. el Mazloum D, Moschino L, Bozzetto S, Baraldi E. Chronic lung disease of prematurity: Long-term respiratory outcome. In: Neonatology. S. Karger AG; 2014. p. 352–6.

## 9. ANEXOS

### ANEXO 1. HOJA DE RECOGIDA DE DATOS; CUESTIONARIO ISAAC DE ASMA.

#### FUNCIÓN PULMONAR EN LA PREMATURIDAD

CÓDIGO DE IDENTIFICACIÓN:

- Espirometría:

Pre-broncodilatación	FEV1	FCV	FEV1/FVC	PEF	MEF50	MEF 25-75
Post-broncodilatación	FEV1	FCV	FEV1/FVC	PEF	MEF50	MEF 25-75

- Puntuación obtenida en el cuestionario de asma
- ¿Toma medicación para el asma? En caso de respuesta afirmativa, ¿qué medicación usa?
- ¿Presenta síntomas con el ejercicio?; ¿realiza deporte con regularidad?
- ¿Ha sido diagnosticada en la época neonatal DBP? ¿otros diagnósticos? ¿tiempo de estancia? ¿tiempo TET-soporte?
- ¿Presenta alguna alergia conocida? ¿Y sus familiares?
- ¿Sufre tabaquismo pasivo? ¿fuma? ¿cigarrillos/día?
- ¿Ha tenido ingresos hospitalarios secundarios a patología respiratoria?
- ¿Ha tenido neumonías o alguna otra afectación pulmonar?



## CUESTIONARIO ISAAC DE ASMA

CÓDIGO DE IDENTIFICACIÓN:

Marque con una "X" la casilla adecuada.

1. ¿Alguna vez has tenido o silbidos o pitidos en el pecho en el pasado?

SI  NO

Si has contestado "NO" por favor salta a la pregunta 6

2. En los últimos 12 meses, ¿has tenido silbidos o pitidos en el pecho?

SI  NO

Si has contestado "NO" por favor salta a la pregunta 6

3. En los últimos 12 meses, ¿cuántos ataques de silbidos o pitos en el pecho has tenido?

Ninguno  1 a 3  4 a 12  Más de 12

4. En los últimos 12 meses ¿cuántas veces te has despertado de noche por los silbidos o pitos?

Nunca  Menos de una noche por semana  Una o más noches por semana

5. En los últimos 12 meses, ¿han sido tan importantes los silbidos o pitos en el pecho como para no poder decir dos palabras seguidas sin tener que parar a respirar?

SI  NO

6. ¿Has tenido, alguna vez, asma?

SI  NO

7. En los últimos 12 meses ¿has notado en tu pecho pitos al respirar durante o después de hacer ejercicio?

SI  NO

8. En los últimos 12 meses ¿has tenido tos seca por la noche que no haya sido la tos de resfriado o infección de pecho?

SI  NO

## ANEXO 2. CRONOGRAMA DEL ESTUDIO

	Sept 2020	Oct 2020	Nov 2020	Abril 2020	Nov 2021	Mar 2022	Abr 2022	May 2022	Jun 2022
Diseño del estudio original									
Presentación del estudio original al CEIm									
Reclutamiento de participantes									
Redacción protocolo del estudio piloto sobre función pulmonar									
Recogida de datos y estudio de los participantes									
Depuración en base de datos 50 primeros participantes									
Análisis estadístico de los datos preliminares									
Redacción y presentación del estudio preliminar									

## ANEXO 3. HOJA DE INFORMACIÓN AL PARTICIPANTE

Protocolo de estudio: versión 2.0. de 12 de abril de 2021

### HOJA DE INFORMACIÓN AL PACIENTE

#### IDENTIFICACIÓN DEL ESTUDIO

<b>TÍTULO</b>	Prevalencia de hipertensión arterial por MAPA en pacientes adolescentes con antecedentes de prematuridad en la Provincia de Castellón y estudio de función pulmonar.	
<b>CÓDIGO (si lo hubiere)</b>		
<b>VERSIÓN DEL PROTOCOLO</b>	<b>Versión 2.0</b>	<b>Fecha 12 de abril de 2021</b>
<b>VERSIÓN DE LA HOJA DE INFORMACIÓN</b>	<b>Versión 2.0</b>	<b>Fecha 12 de abril de 2021</b>
<b>PROMOTOR</b>	Jesús Lucas García	
<b>INVESTIGADOR PRINCIPAL</b>	Jesús Lucas García	

#### INTRODUCCIÓN

Nos dirigimos a usted para informarle sobre un estudio de investigación en el que se le invita a participar.

El estudio ha sido aprobado por el Comité de Ética de la Investigación con medicamentos del Hospital General Universitario de Castellón de acuerdo a la legislación vigente. Nuestra intención es que usted reciba la información correcta y suficiente para que pueda decidir si acepta o no participar en este estudio. Para ello lea esta hoja informativa con atención y nosotros le aclararemos las dudas que le puedan surgir.

Debe usted saber que puede consultar con las personas que consideren oportuno.

Por aplicación de la normativa de la Comunidad Autónoma Valenciana, Ud. no debe comprometerse ni firmar la hoja de consentimiento informado, hasta no haber transcurrido, al menos, 24 horas desde que haya recibido la información y haya tenido ese tiempo para meditar y solicitar consejo si es su deseo.

#### PARTICIPACIÓN VOLUNTARIA

Le invitamos a participar en el estudio porque fue un recién nacido prematuro de < 32 semanas de gestación.

Deben saber que su participación en este estudio es voluntaria y que puede decidir no participar.

Si decide participar, necesitamos que nos firmen el documento de consentimiento que le presentaremos, por imperativo legal y ético.

También debe saber que puede cambiar su decisión y retirar el consentimiento en cualquier momento, sin que por ello se altere la relación con su médico ni se produzca perjuicio alguno en su atención sanitaria.

#### **OBJETIVO DEL ESTUDIO**

El objetivo de este estudio es determinar la frecuencia de hipertensión arterial y enfermedad renal, así como patología respiratoria en pacientes que han sido grandes prematuros nacidos en la provincia de Castellón. Dados sus antecedentes pensamos que podría ser interesante si aceptara participar.

#### **DESCRIPCIÓN DEL ESTUDIO**

Este estudio se va a llevar a cabo en el Hospital General Universitario de Castellón por la Unidad de Nefrología Infantil, Cardiología Infantil y Neumología Infantil del servicio de Pediatría.

Está previsto incluir en él a 180 pacientes.

El estudio se basa en un registro de presión arterial ambulatoria que consiste en hacer una monitorización durante 24h de la presión arterial en su domicilio con un dispositivo que se llevarán a casa tras su colocación.. Este tipo de estudio tiene mayor capacidad que la toma de tensión arterial en la consulta para detectar tensión arterial elevada. Posteriormente se realizará una analítica de sangre y una analítica de orina para valorar su función renal. Para finalizar el estudio se completará la evaluación con un ecocardiograma realizado por un cardiólogo infantil.

En una de las visitas, además, se realizará una espirometría forzada, una prueba que consiste en soplar con fuerza en un sensor y que mide la capacidad funcional pulmonar, que realizaremos basal y tras administrar salbutamol 400 mcg inhalado, según el protocolo habitual que se realiza en la unidad de neumología con cada paciente, de forma diaria y habitual.

Dado el contexto epidemiológico actual, por la pandemia por el nuevo Coronavirus, los investigadores se comprometen, para minimizar el programa de visitas, realizar todas las pruebas en el plazo de 24h, así como mantener los protocolos estrictos de ventilación y limpieza de equipos.

#### **ACTIVIDADES DEL ESTUDIO**

La duración del reclutamiento y estudio será de 4 meses.

#### **RIESGOS Y MOLESTIAS DERIVADOS DE SU PARTICIPACIÓN EN EL ESTUDIO**

Su participación en el estudio no le va a suponer ningún riesgo añadido al propio de la asistencia que le vamos a proporcionar salvo los mínimos riesgos inherentes a una extracción sanguínea.

#### **POSIBLES BENEFICIOS**

Con su participación y el análisis de los resultados obtenidos, se realizará un screening de su función renal y pulmonar y la posible detección temprana de hipertensión arterial fundamental para una prevenir complicaciones cardiovasculares en la edad adulta, así como detección de posibles problemas respiratorios.

#### **PROTECCIÓN DE DATOS PERSONALES**

Los investigadores se comprometen al cumplimiento del Reglamento (UE) 2016/679 del Parlamento europeo y del Consejo de 27 de abril de 2016 de Protección de Datos y de la Ley Orgánica 3/2018, de 5 de diciembre, de Protección de Datos Personales y garantía de los derechos digitales).

El acceso a su información personal de identificación quedará restringido al médico del estudio/colaboradores, autoridades sanitarias (Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios), y al Comité de Ética de la Investigación pero siempre manteniendo la confidencialidad de los mismos de acuerdo a la legislación vigente.

Dado el carácter universitario del Hospital General Universitario Castellón, el estudiante en ciencias de la salud que participa en el proyecto solicita autorización para acceder a la historia clínica del paciente en lo relativo al presente estudio cumpliendo lo establecido en la Ley Orgánica 3/2018, de protección de datos personales y garantía de los derechos digitales.

El fichero que contendrá estos datos es de titularidad del investigador, quien es responsable de su almacenamiento y custodia durante el tiempo que obliga la legislación en vigor.

Uds. debe saber que pueden ejercer los derechos de acceso, modificación, oposición y cancelación y, limitar el tratamiento de datos que sean incorrectos, solicitar una copia o que se trasladen a un tercero (portabilidad) los datos que ha facilitado para el estudio. Para ejercitar estos derechos, diríjense al investigador principal del estudio o al/a la Delegado/a de Protección de Datos del centro.

Si deciden retirarse del estudio, los datos que ya se hayan recogido no se pueden eliminar para garantizar la validez de la investigación. A partir de ese momento no se recogerá ninguno nuevo.

#### **GASTOS Y COMPENSACIÓN ECONÓMICA**

Usted no tendrá que pagar por las pruebas específicas del estudio. Su participación en el estudio no le supondrá ningún gasto adicional.

#### **CONTACTO EN CASO DE DUDAS**

Si desean más información ahora o durante su participación o tiene alguna duda, póngase en contacto con el Investigador Principal del estudio Jesús Lucas García, del servicio de Pediatría, en el teléfono 964725000 Ext 454605.

## ANEXO 4. FORMULARIO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

*Protocolo de estudio: versión 2.0. de 12 de abril de 2021*

### FORMULARIO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PACIENTES

#### IDENTIFICACIÓN DEL ESTUDIO

TÍTULO DEL ESTUDIO	Prevalencia de hipertensión arterial por MAPA en pacientes adolescentes con antecedentes de prematuridad en la provincia de Castellón.
CÓDIGO, VERSIÓN Y FECHA DEL PROTOCOLO	Versión 2.0 de 12 de abril de 2021
VERSIÓN Y FECHA DE ESTE FORMULARIO	Versión 2.0 de 12 de abril de 2021

Yo,

paciente

- He/hemos leído la hoja de información que se me ha entregado sobre el estudio.
- He/hemos podido hacer preguntas sobre el estudio.
- He/hemos recibido suficiente información sobre el estudio.
- He/hemos hablado con Jesús Lucas García u otro investigador del estudio.
- Recibiremos una copia firmada y fechada de este documento de consentimiento informado. Presto libremente nuestra conformidad para participar en el estudio.

Firma del paciente

Firma del investigador.

Fecha: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

Fecha: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

## ANEXO 5. BASE DE DATOS DEL ESTUDIO

VARIABLES			
Id	<input type="text" value="0"/>	DAP TRATADO	<input type="checkbox"/>
EDAD AÑOS	<input type="text" value="0"/>	SEPSIS NEONATAL	<input type="checkbox"/>
MUJER	<input type="checkbox"/>	MENINGITIS NEONATAL	<input type="checkbox"/>
VARÓN	<input type="checkbox"/>	ECN NEONATAL	<input type="checkbox"/>
CUESTIONARIO 1 Y 6	<input type="checkbox"/>	ERGE	<input type="checkbox"/>
CUESTIONARIO 2-5	<input type="checkbox"/>	OTROS	<input type="text"/>
CUESTIONARIO 7-8	<input type="checkbox"/>	FVC <80%	<input type="checkbox"/>
PREGUNTAS CON RESPUESTA AFIRMATIVA	<input type="text"/>	FVC <2DS	<input type="checkbox"/>
DIAGNOSTICO ASMA INFANCIA-HRB-BOR	<input type="checkbox"/>	FEV1 <80%	<input type="checkbox"/>
TRATAMIENTO ASMA ACTUAL	<input type="checkbox"/>	FEV1<2DS	<input type="checkbox"/>
TRATAMIENTO	<input type="text"/>	FEV1%FVC <80	<input type="checkbox"/>
SINTOMAS CON EJERCICIO	<input type="checkbox"/>	FEV1%FVC <2DS	<input type="checkbox"/>
DEPORTE REGULARMENTE	<input type="checkbox"/>	PBD +	<input type="checkbox"/>
ALERGIA PERSONAL	<input type="checkbox"/>	FVC %	<input type="text" value="0"/>
ALERGIA FAMILIAR	<input type="checkbox"/>	FVC Z-SCORE	<input type="text" value="0"/>
TABAQUISMO PERSONAL	<input type="checkbox"/>	FEV1%	<input type="text" value="0"/>
CIGARRILLOS/DÍA	<input type="text" value="0"/>	FEV1 Z-SCORE	<input type="text" value="0"/>
TABAQUISMO PASIVO	<input type="checkbox"/>	FEV1%FVC	<input type="text" value="0"/>
INGRESOS RESPIRATORIOS	<input type="checkbox"/>	FEV1%FVC Z-SCORE	<input type="text" value="0"/>
NEUMONÍAS	<input type="checkbox"/>	MEF50 %	<input type="text" value="0"/>
DBP	<input type="checkbox"/>	MEF50 Z-SCORE	<input type="text" value="0"/>
EMH	<input type="checkbox"/>	MEF 25-75 %	<input type="text" value="0"/>
NEUMONÍA NEONATAL	<input type="checkbox"/>	MEF 25-75 Z-SCORE	<input type="text" value="0"/>
VENTILACION MECÁNICA NEONATAL	<input type="checkbox"/>	PBD % SOBRE PREVIA	<input type="text" value="0"/>
NEUMOTÓRAX NEONATAL	<input type="checkbox"/>		
HTP NEONATAL	<input type="checkbox"/>		

## ANEXO 6. INFORME DEL CEIM HGUCS

CEIm



GENERALITAT  
VALENCIANA

CASTELLÓ  
DEPARTAMENT DE SALUT

### INFORME COMITÉ DE ÉTICA DE LA INVESTIGACIÓN CON MEDICAMENTOS (CEIm) HOSPITAL GENERAL UNIVERSITARIO DE CASTELLÓ

Doña Berta Claramonte Clausell, Secretaria del Comité de Ética de la Investigación con Medicamentos del Hospital General Universitario de Castelló,

#### CERTIFICA

Que el Comité de Ética de la Investigación con medicamentos (CEIm) del HOSPITAL GENERAL UNIVERSITARIO DE CASTELLÓ en su reunión del día 26 de octubre de 2020, acta 7/2020, tras la evaluación de la respuesta de aclaraciones realizada por D. Jesús Lucas García del estudio titulado: "Prevalencia de hipertensión arterial por MAPA en pacientes adolescentes con antecedentes de prematuridad en la Provincia de Castellón". Protocolo versión 1.0 de 9 de octubre 2020. HIP/CI versión 1.0 de 9 de octubre 2020.

Servicio: Pediatría

Investigador Principal: Jesús Lucas García

Y teniendo en consideración las siguientes cuestiones:

1. Cuestiones relacionadas con la idoneidad del investigador y sus colaboradores.
2. Cuestiones relacionadas con la idoneidad de las instalaciones.
3. Cuestiones relacionadas con la idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio y se consideran justificados los riesgos y las molestias previsibles para el sujeto.
4. Consideraciones generales del estudio.

#### EMITE UN INFORME FAVORABLE.

El Comité tanto en su composición como en los PNT cumple con las normas de BPC (CPMP/ICH/135/95) y con el Real Decreto 1090/2015, de 4 de diciembre, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos, los Comités de Ética de la Investigación con medicamentos y el Registro Español de Estudios Clínicos, siendo su composición la siguiente:

<b>Presidente</b>	<b>D. Mario Ferrer Vázquez</b> Facultativo Especialista Pediatría
<b>Vicepresidente</b>	<b>D. Raimundo García Boyero</b> Jefe Sección Servicio de Hematología
<b>Secretaria</b>	<b>D<sup>a</sup> Berta Claramonte Clausell</b> Facultativo Especialista Neurología
<b>Vocales</b>	<b>D<sup>a</sup> Amparo Andrés Pruñonosa</b> Graduada en Enfermería <b>D. José Vicente Castelló Carrascosa</b> Facultativo Especialista Alergología

Avgda. Benicàssim, s/n 12004 Castelló - Tel. (+34) 964 725 000 - www.castello.san.gva.es

CSV:ZSD514YB-MZ29QY6B-Z1KZZ4EI URL de validació: <https://www.tramita.gva.es/csv-front/index.faces?cadena=ZSD514YB-MZ29QY6B-Z1KZZ4EI>



**D. Juan Vicente Esplugues Mota**

Farmacólogo Clínico

**D<sup>a</sup> Ana Fernández Herrero**

Miembro ajeno a la profesión sanitaria. Licenciada en Derecho

**D<sup>a</sup> Amparo Ferrandiz Selles**

Jefe de Servicio UCI

**D. Raúl Ferrando Piqueres**

Jefe Servicio de Farmacia

**D. Jesús Lucas García**

Facultativo Especialista Pediatría

**D<sup>a</sup> Eufemia Marcos González**

Diplomada en Trabajo Social

**D<sup>a</sup> Estel Ortells Ros**

Facultativo Especialista en Medicina Familiar y Comunitaria

**D<sup>a</sup> María Teresa Pitarch Saborit**

Miembro lego

**D<sup>a</sup> Rocío Ramos Aparici**

Facultativo Especialista Anestesiología y Reanimación

**D<sup>a</sup> María Ramos Trujillo**

Médico Documentalista. Experta en Protección de Datos

**D<sup>a</sup> María Esther Roselló Sastre**

Facultativo Especialista Anatomía Patológica

**D<sup>a</sup> Ana Sánchez Llopis**

Facultativo Especialista en Urología

**D. Carlos J. Soriano Navarro**

Facultativo Especialista Cardiología

**D. Juan Francisco Tosca Flores**

Licenciado en Medicina y Cirugía. Experto en BPC

Que en dicha reunión del Comité de Ética de la Investigación con medicamentos se cumplió el quórum preceptivo legalmente

Que en el caso de que se evalúe algún proyecto del que un miembro sea investigador/colaborador, éste se ausentará de la reunión durante la discusión del proyecto.

Fdo. Berta Claramonte  
Secretaria Técnica del CEIm

