

UNIVERSITAT DE VALÈNCIA
FACULTAT DE MEDICINA I ODONTOLOGIA
Departament de Pediatria, Obstetrícia i Ginecologia



UNIVERSITAT
DE VALÈNCIA

TESIS DOCTORAL:

**SALUD RESPIRATORIA EN PREMATUROS TARDÍOS,
32-35 SEMANAS DE EDAD GESTACIONAL.
SEGUIMIENTO EN EDAD PREESCOLAR Y ESCOLAR.**

JÚLIA MORATA ALBA
Licenciada en Medicina
Especialista en Pediatría y sus áreas específicas

DIRECTORA
AMPARO ESCRIBANO MONTANER

Valencia 2015

Título

“Salud respiratoria en prematuros tardíos, 32-35 semanas de edad gestacional. Seguimiento en edad preescolar y escolar”.

Autor

Júlia Morata Alba.

Licenciada en Medicina.

Especialista en Pediatría y sus áreas específicas.

Director

Amparo Escribano Montaner.

Jefe de la Unidad de Neumología Infantil y Fibrosis quística.

Servicio de Pediatría, Hospital Clínico Universitario de Valencia.

Profesora Titular de Pediatría

Departamento de Pediatría, Obstetricia y Ginecología. Universitat de València.

Centro de realización

Servicio de Pediatría. Hospital Clínico Universitario de Valencia.

Departament de Pediatría, Ostetrícia i Ginecologia.

Facultat de Medicina i Odontologia. Universitat de València.

Programa de Doctorado 290E Pediatría



Universitat de València
Facultat de Medicina i Odontologia
Departament de Pediatria, Obstetrícia i Ginecologia

D^a **Amparo Escribano Montaner**, Doctora en Medicina y Profesora Titular del Departamento de Pediatría, Ostetricia y Ginecología de la Facultat de Medicina y Odontología de la Universidad de Valencia, como Directora de la Tesis Doctoral: ***“Salud respiratoria en prematuros tardíos, 32-35 semanas de edad gestacional. Seguimiento en edad preescolar y escolar”*** realizada en el departamento de Pediatría por **Júlia Morata Alba**, autorizo la presentación de la citada Tesis Doctoral, dado que reúne las condiciones necesarias para su defensa.

Valencia , a de octubre de 2015

LA DIRECTORA DE LA TESIS

Fdo.: Prof. Dra. D^a. Amparo Escribano Montaner

AGRADECIMIENTOS

En primer lugar debo agradecer a Amparo Escribano la oportunidad de iniciar esta aventura, ya hace años, en mis inicios como pediatra. Trabajar con ella ha sido un enorme placer para mí, agradeciendo siempre su inmensa paciencia, sus consejos y su gran capacidad de trabajo.

Por supuesto, en los agradecimientos, no pueden faltar los compañeros del Centro Neonatal del Hospital Clínico de Valencia.

No puedo dejar de agradecer la colaboración de los padres, madres y de todos los niños que han participado en el estudio, pues sin ellos este proyecto no habría sido posible.

Finalmente agradecer el apoyo incondicional de mi familia, mis padres y mi hermana, que siempre están ahí.

ÍNDICE GENERAL

1. INTRODUCCIÓN	15
1.1. CONCEPTO Y CAUSAS DE PREMATURIDAD	17
1.1.1. Prevalencia de la prematuridad.....	18
1.1.2. Complicaciones de la prematuridad	19
1.1.2.1. Complicaciones respiratorias.....	20
1.2. MORBILIDAD RESPIRATORIA EN LOS RECIÉN NACIDOS MAYORES DE 32 SEMANAS.	21
1.2.1. Relación entre bajo peso al nacer, ganancia ponderal postnatal y asma.....	27
1.2.2. El papel de los virus en la morbilidad respiratoria precoz y tardía. Bronquiolitis.	28
1.2.3. Otros factores de riesgo de morbilidad respiratoria precoz y tardía.	33
1.3. SIBILANCIAS RECURRENTES.	36
1.3.1. Fenotipos.....	36
1.3.2. Valoración del niño con sibilancias recurrentes.....	39
1.4. ÍNDICE PREDICTIVO DE ASMA.	40
1.5. ASMA.	42
1.5.1. Definición.....	42
1.5.2. Prevalencia.....	44
1.5.3. Diagnóstico.....	46
1.5.3.1. Valoración clínica	46
1.5.3.2. Valoración funcional	47
1.5.3.3. Valoración alergológica	50
1.5.3.3.1. Sensibilización alérgica. Prick test e IgE antígeno específica. .	50
1.5.3.3.2. Determinación de IgE y eosinofilia en sangre periférica.....	51
1.5.3.3.3. Estudios de atopia y asma.....	51
1.5.3.4. Valoración de la inflamación bronquial	52
1.5.3.4.1. Factores que aumentan el valor de la FeNO	54
1.5.3.4.2. Factores que disminuyen el valor de la FeNO.....	54
1.5.3.4.3. Utilidad clínica del valor de la FeNO.....	54

1.5.3.4.4. Relación entre FeNO y sibilancias recurrentes.....	55
1.5.3.4.5. Relación entre FeNO y prematuridad	56
1.5.3.4.6. Limitaciones de la FeNO	56
2. JUSTIFICACIÓN	57
3. HIPÓTESIS DE TRABAJO.....	61
4. OBJETIVOS	65
4.1. OBJETIVO PRINCIPAL.....	67
4.2. OBJETIVOS SECUNDARIOS	67
5. MATERIAL Y MÉTODOS.....	69
5.1. DISEÑO Y ÁMBITO.....	71
5.1.1. Diseño	71
5.1.2. Ámbito	71
5.2. GRUPO DE ESTUDIO	72
5.2.1. Casos	72
5.2.1.1. Criterios de inclusión:	72
5.2.1.2. Criterios de exclusión:	72
5.2.2. Controles	73
5.2.2.1. Criterios de inclusión:	73
5.2.2.2. Criterios de exclusión:	73
5.3. VARIABLES DEL ESTUDIO.....	73
5.3.1. Variables demográficas, socio-ambientales, antecedentes familiares y antecedentes perinatales del niño/niña.	73
5.3.2. Medidas antropométricas.	75
5.3.3. Muestras biológicas.....	76
5.3.4. Encuesta ISAAC.....	76
5.3.5. Estudio de la función pulmonar (espirometría forzada y prueba de broncodilatación)	78
5.3.6. Determinación de la fracción exhalada de óxido nítrico (FeNO)	80
5.3.7. Definición de asma.....	80
5.3.8. Pruebas cutáneas de alergia.....	81
5.3.9. Encuesta de calidad de vida.....	82
5.4. PROTOCOLO DE ESTUDIO.....	83

5.5. ANÁLISIS ESTADÍSTICO.	85
5.6. ASPECTOS ÉTICOS.....	87
6. RESULTADOS.....	89
6.1. ANÁLISIS DESCRIPTIVO DE ASOCIACIÓN SIMPLE.....	91
6.1.1. Datos de participación.....	91
6.1.2. Datos prenatales.	92
6.1.2.1. Características de la madre.....	92
6.1.2.2. Características del padre.....	93
6.1.2.3. Antecedentes familiares de alergia/asma.....	95
6.1.2.4. Datos del embarazo	96
6.1.2.5. Datos del parto.	97
6.1.3. Datos perinatales	99
6.1.3.1. Datos antropométricos neonatales.....	99
6.1.3.2. Enfermedad neonatal.	101
6.1.3.3. Tipo de lactancia.	103
6.1.4. Datos del hábitat familiar.....	104
6.1.5. Datos postnatales.....	106
6.1.5.1. Antropometría a los 6 y 12 meses de edad.....	106
6.1.5.2. Asistencia a guardería.....	107
6.1.5.3. Inmunizaciones.....	107
6.1.5.4. Clínica respiratoria.....	108
6.1.5.5. Marcadores de alergia /atopia.....	112
6.1.5.6. Antibióticos.	113
6.1.6. Datos de antropometría, atopia, alergia y función pulmonar a la edad de 6-8 años (final del estudio).	116
6.1.6.1. Edad al final del estudio.	116
6.1.6.2. Datos antropométricos.	117
6.1.6.3. Datos de función pulmonar (espirometría) y FeNO	117
6.1.6.4. Prick cutáneo.....	119
6.1.6.5. Valor de la IgE y eosinófilos en sangre periférica.....	120
6.1.6.6. Síntomas respiratorios.....	121
6.1.6.7. Repercusión personal.....	122
6.1.6.8. Repercusión familiar.....	122
6.1.6.9. Encuesta ISAAC.....	122

6.1.7. Datos relacionados con los cuestionarios de calidad de vida.....	124
6.2. ANÁLISIS BIVARIANTE.....	125
6.2.1. Análisis de la relación entre prematuridad y etnia, FIV, embarazos múltiples, tipo de parto, peso nacimiento y tipo de lactancia.....	125
6.2.2. Análisis de la relación entre Palivizumab, EG, bronquiolitis, infección por VRS y valores espirométricos:	127
6.2.3. Análisis de la relación entre prematuridad y FeNO:	129
6.2.4. Análisis de la relación entre prematuridad y dermatitis atópica, IgE, eosinófilos y valores espirométricos.	129
6.2.4.1. Análisis entre dermatitis atópica durante el primer año, y prick cutáneo, valor de IgE y eosinófilos en sangre periférica.	130
6.2.4.2. Análisis entre dermatitis atópica a la edad de lactante y parámetros espirométricos a los 6-8 años.	130
6.2.4.3. Análisis entre dermatitis atópica a los 6-8 años y valor de IgE, eosinófilos en sangre periférica, prick cutáneo, parámetros espirométricos.....	131
6.2.5. Relación entre prick cutáneo positivo y dermatitis atópica, IgE, eosinófilos y edad gestacional.....	132
6.2.6. Relación entre uso de antibióticos y otras variables:.....	133
6.2.6.1. Análisis entre uso de antibióticos y dermatitis atópica, valor de IgE, eosinófilos en sangre periférica, parámetros espirométricos y rinitis.....	133
6.2.6.2. Análisis entre uso de antibióticos, edad gestacional.	134
6.2.7. Relación entre el valor del IPAm y los parámetros espirométricos:	135
6.2.8. Relación entre bronquiolitis previa, sibilancias recurrentes y diagnóstico de asma según ISAAC, con otras variables:	135
6.2.8.1. Bronquiolitis	136
6.2.8.2. Sibilancias recurrentes	137
6.2.9. Asma	139
6.2.9.1. Diagnóstico de asma por cuestionario ISAAC.....	139
6.2.9.2. Diagnóstico de asma por cuestionario ISAAC y espirometría, FeNO, atopia.....	140
6.2.9.3. Análisis de la relación entre encuesta ISAAC y prick cutáneo, IgE y eosinofilia sangre periférica.....	143
6.2.9.4. Diagnóstico de asma.....	144
6.2.10. Análisis del cuestionario de calidad de vida (TAPQOL)	148
6.3. ANÁLISIS MULTIVARIANTE.....	148
6.3.1. Factores de riesgo de bronquiolitis.....	148

6.3.2. Factores de riesgo de asma.....	150
7. DISCUSIÓN	153
7.1. DATOS DE PARTICIPACIÓN.....	155
7.2. MORBILIDAD PERINATAL, NEONATAL, RESPIRATORIA PRECOZ Y DATOS POSTNATALES.....	156
7.2.1. Morbilidad perinatal.....	156
7.2.2. Morbilidad neonatal.....	159
7.2.3. Morbilidad respiratoria precoz.....	159
7.2.4. Datos postnatales.....	161
7.3. MORBILIDAD RESPIRATORIA TARDÍA Y FUNCIÓN PULMONAR....	164
7.3.1. Morbilidad respiratoria tardía.....	164
7.3.2. Factores de riesgo para desarrollar bronquiolitis y sibilancias recurrentes	169
7.3.3. Morbilidad respiratoria tardía y función pulmonar.....	171
7.3.3.1. Diagnóstico de asma.....	171
7.3.3.2. Función pulmonar.....	174
7.3.3.3. Factores de riesgo de asma	175
7.4. EOSINOFILIA, IGE, PRICK CUTÁNEO, DERMATITIS ATÓPICA Y DETERMINACIÓN DE FENO.....	178
7.5. CUESTIONARIO DE CALIDAD DE VIDA Y MORBILIDAD RESPIRATORIA TARDÍA.....	181
7.6. LIMITACIONES	183
8. CONCLUSIONES.....	185
9. BIBLIOGRAFÍA	189
10. ANEXOS	217
10.1. ANEXO 1. Administración de palivizumab	219
10.2. ANEXO 2. Escala TAPQOL.....	222
10.3. ANEXO 3. Hoja de información a los padres y consentimiento informado.....	227
10.4. ANEXO 4. Cuestionario ISAAC.....	237

ÍNDICE GENERAL DE TABLAS

Tabla 1: Listado de estudio sobre morbilidad respiratoria tardía en prematuros .	26
Tabla 2: Listado de estudios sobre riesgo de asma y edad gestacional (EG), peso al nacimiento (PN) y ganancia ponderal postnatal.....	27
Tabla 3: Listado de estudios sobre factores de riesgo de asma en la infancia.	34
Tabla 4: Índice predictivo de asma (IPA).....	41
Tabla 5: Índice predictivo de asma modificado.....	41
Tabla 6: Clínica sugestiva de asma en niños de 5 o menos años de edad.....	43
Tabla 7: Clasificación de las alteraciones funcionales ventilatorias	48
Tabla 8: Clasificación de la gravedad del asma según el grado de afectación de la función pulmonar.	49
Tabla 9: Clasificación de la gravedad de la crisis de asma según el índice de obstrucción al flujo aéreo (prebroncodilatación).	49
Tabla 10: Valores de referencia de FeNO partes por billón.	53
Tabla 11: Variables demográficas, socio-ambientales, antecedentes familiares y antecedentes perinatales de los niños del estudio.	74
Tabla 12: Número de niños RN pretérmino y RN a término.	91
Tabla 13: Etnia.	91
Tabla 14: Edad de la madre.	92
Tabla 15: Fumadora durante el embarazo.	92
Tabla 16: Alergia materna.	93
Tabla 17: Asma en la madre.	93
Tabla 18: Padre fumador durante el embarazo.	94
Tabla 19: Alergia en el padre.	94
Tabla 20: Asma en el padre.	94
Tabla 21: Antecedentes familiares de alergia.....	95
Tabla 22: Alergia familiar a pólenes o alimentos.	95
Tabla 23: Antecedentes familiares de asma.....	96
Tabla 24: FIV.....	96
Tabla 25: Embarazo múltiple.....	97
Tabla 26: Patología gestacional.	97
Tabla 27: Tipo de parto.	98
Tabla 28: Edad gestacional.	98
Tabla 29: Apgar al minuto y a los cinco minutos.	99
Tabla 30: Peso nacimiento.	100

Tabla 31: Percentil de peso al nacimiento.....	100
Tabla 32: Enfermedad neonatal.	101
Tabla 33: Enfermedad respiratoria.	102
Tabla 34: Ventilación mecánica invasiva.....	102
Tabla 35: Ventilación mecánica no invasiva (CPAP).....	103
Tabla 36: Tipo de lactancia.	103
Tabla 37: Hermanos mayores.	104
Tabla 38: Hábitat familiar.	104
Tabla 39: Número de cigarrillos.....	105
Tabla 40: Hábito tabáquico de los padres en la cita final del estudio.....	105
Tabla 41: Percentil de peso a los 6 meses de edad.....	106
Tabla 42: Percentil de peso a los 12 meses de edad.....	106
Tabla 43: Ganancia de peso.	107
Tabla 44: Asistencia a guardería.....	107
Tabla 45: Inmunizaciones.....	108
Tabla 46: Palivizumab.....	108
Tabla 47: Factores de riesgo de ingreso por VRS.....	109
Tabla 48: Bronquiolitis.....	110
Tabla 49: Bronquiolitis/detección VRS.	110
Tabla 50: Ingreso por bronquiolitis.	110
Tabla 51: Edad de diagnóstico de la bronquiolitis.	111
Tabla 52: Sibilancias recurrentes.	111
Tabla 53: Palivizumab/sibilancias recurrentes en RNPT.....	111
Tabla 54: Alergia al huevo, leche, cacahuete.....	112
Tabla 55: Dermatitis atópica lactante.	112
Tabla 56: Edad de diagnóstico de dermatitis atópica.	113
Tabla 57: Dermatitis atópica a la edad de 6-8 años (final del estudio).	113
Tabla 58: Antibióticos el primer año de vida.....	114
Tabla 59: Antibióticos los primeros tres años de vida.	114
Tabla 60: Antibióticos tras los tres años de vida.	115
Tabla 61: Tipo de antibiótico utilizado hasta los tres años de edad.	115
Tabla 62: Tipo de antibiótico utilizado a partir de los tres años de edad.	116
Tabla 63: Edad al final del estudio.	116
Tabla 64: Antropometría (peso, talla, IMC).	117
Tabla 65: Valores espirométricos (espirometría forzada) y FeNO.....	118

Tabla 66: Prick cutáneo.....	120
Tabla 67: Valores de IgE y eosinófilos en sangre periférica.....	120
Tabla 68: Enfermedad respiratoria.....	121
Tabla 69: Repercusión personal en los últimos 12 meses.....	122
Tabla 70: Cuestionario TAPQOL.....	124
Tabla 71: Cuestionario TAPQOL a los 6-8 años.....	125
Tabla 72: Significación estadística entre RNPT y otras variables.....	126
Tabla 73: Variable RNPT frente a FIV.....	126
Tabla 74: Variable FIV frente a edad gestacional.....	127
Tabla 75: Variable administración de Palivizumab en RNPT y edad gestacional.....	128
Tabla 76: Variable administración de Palivizumab y bronquiolitis.....	128
Tabla 77: Variable factores de riesgo de VRS frente a administración de Palivizumab en RNPT.....	128
Tabla 78: Relación entre dermatitis atópica a la edad de lactante e IgE.....	130
Tabla 79: Relación entre dermatitis atópica a la edad de lactante y parámetros espirométricos a los 6-8 años.....	131
Tabla 80: Relación entre dermatitis atópica a los 6-8 años y parámetros espirométricos obstructivos.....	131
Tabla 81: Variable prick cutáneo frente a IgE.....	132
Tabla 82: Relación entre prick cutáneo y eosinófilos en sangre periférica.....	132
Tabla 83: Variable prick cutáneo frente a RNPT.....	133
Tabla 84: Relación entre el valor del IPA modificado y presencia de valores espirométricos obstructivos.....	135
Tabla 85: Diagnóstico bronquiolitis en los RNPT y RNAT.....	136
Tabla 86: Relación entre profilaxis con Palivizumab en RNPT y bronquiolitis VRS.....	137
Tabla 87: Relación entre sibilancias recurrentes y bronquiolitis.....	138
Tabla 88: Relación entre sibilancias recurrentes y dermatitis atópica.....	138
Tabla 89: Asma según cuestionario ISAAC.....	139
Tabla 90: Valores espirométricos.....	140
Tabla 91: Patrón obstructivo.....	141
Tabla 92: Diagnóstico de asma por cuestionario ISAAC y valor de FeNO.....	141
Tabla 93: Diagnóstico de asma (ISAAC) frente a dermatitis atópica en edad lactante.....	142
Tabla 94: Diagnóstico asma (ISAAC) frente a dermatitis atópica en edad escolar.....	142
Tabla 95: Diagnóstico de asma (ISAAC) frente a prick cutáneo.....	143

Tabla 96: Diagnóstico de asma (ISAAC) frente a valor de IgE.....	143
Tabla 97: Diagnóstico de asma (ISAAC) frente a valor de eosinófilos.	144
Tabla 98: Diagnóstico de asma.	145
Tabla 99: Asma/sibilancias recurrentes.....	145
Tabla 100: Dermatitis atópica en edad de lactante frente a asma.....	146
Tabla 101: Dermatitis atópica a edad de 6-8 años frente a asma.	146
Tabla 102: IgE elevada frente a asma.....	146
Tabla 103: Relación entre uso de antibióticos los primeros tres años de vida y asma.....	147
Tabla 104: Relación entre uso de antibióticos tras los tres primeros años de vida y asma.	147
Tabla 105: TAPQOL frente al diagnóstico de asma.	148
Tabla 106: Análisis multivariante de los factores de riesgo/protectores de bronquiolitis y asma en RNPT.	151
Tabla 107: Análisis multivariante de los factores de riesgo/protectores de bronquiolitis y asma en RN a término.	152

GLOSARIO DE ABREVIATURAS Y SIGLAS

ATPS	Condiciones de temperatura y presión ambientales
ATS	American Thoracic Society
BT	Temperatura corporal
CPAP	Presión positiva continua en la vía aérea.
DBP	Displasia broncopulmonar
DT	Desviación típica.
EG	Edad gestacional
EMH	Enfermedad de membrana hialina
FeNO	Fracción exhalada del óxido nítrico
FET	Tiempo de espiración forzada
FEV 0,5	Volumen espiratorio forzado a los 0,5 segundos
FEV 0,75	Volumen espiratorio forzado a los 0,75 segundos
FEV1	Volumen espiratorio forzado en el primer segundo
FEV1/FVC	Índice de Tiffeneau
FVC	Capacidad vital forzada
GINA	Global Initiative for Asthma
Gr	Gramos
HCUV	Hospital Clínico Universitario de Valencia
HRB	Hiperreactividad bronquial
IC	Intervalo de confianza
IgE	Ímunoglobulina E
IMC	Índice de masa corporal

IPA	Índice predictor de asma
IPAm	Índice predictor de asma modificado
ISAAC	International Study of Asthma and Allergies in childhood
LM	Lactancia materna
MEF25-75	Flujo espiratorio forzado entre el 25% y el 75% de la FVC
N	Número de respuestas.
NS	No significación
OMS	Organización Mundial de la Salud
OR	Odds ratio
PEF	Pico de espiración forzada
PN	Peso al nacer
ppb	Partes por billón
PS	Presión saturada con vapor de agua
RCIU	Retraso de crecimiento intrauterino
RN	Recién nacido
RNAT	Recién nacido a término
RNPT	Recién nacido pretérmino
SENPE	Sociedad Española de Neumología Pediátrica
TAPQOL	Preschool Children's Quality of Life Questionnaire
V	Visita
VAFO	Ventilación de alta frecuencia.
VPN	Valor predictivo negativo
VPP	Valor predictivo positivo
VRS	Virus respiratorio sincitial

1. INTRODUCCIÓN

1. INTRODUCCIÓN

Para abordar la revisión teórica y conceptual que se pretende con este apartado inicial se ha procedido, en primer término, a revisar algunos conceptos relevantes en el ámbito de la prematuridad y morbilidad respiratoria (bronquiolitis, sibilancias recurrentes y asma). En segundo lugar se describen los estudios previos que existen al respecto con sus conclusiones principales, éstos son: estudios sobre factores de riesgo (prenatales y postnatales) de asma en la edad escolar y, sobretodo, en relación con la prematuridad y especialmente con los prematuros tardíos y moderados.

1.1. CONCEPTO Y CAUSAS DE PREMATURIDAD

Se considera recién nacido pretérmino (RNPT) al niño que nace antes de la semana 37 de edad gestacional. Su gradación viene definida por la edad gestacional (EG) y el peso al nacer (PN).

De acuerdo a la **EG**, los recién nacidos (RN) se definen como^{1,2}:

- Prematuros tardíos, los nacidos con una EG entre 34 semanas + 0 días y 36 semanas + 6 días.
- Prematuros moderados, los que nacen entre las 32 semanas + 0 días y 33 semanas + 6 días.
- Grandes pretérminos, aquellos cuya EG está comprendida entre las 28 semanas + 0 días y 31 semanas + 6 días.
- Extremadamente grandes pretérminos, los de EG igual o menor de 28 semanas.

En relación al **peso** en el momento del nacimiento, se considera:

- Bajo peso al nacer, a un PN < 2500 gr.
- Muy bajo peso al nacer, al PN < 1500 gr.
- Extremado bajo peso al nacer al PN < 1000 gr.

Introducción

La prematuridad puede estar condicionada por factores reproductivos maternos como ³:

- antecedentes de otros nacimientos prematuros o/y edad materna (las madres menores de 16 años y mayores de 35 años tiene un riesgo 2 a 4 veces mayor que las de edades comprendidas entre 21 a 24 años).
- enfermedades maternas (pre-eclampsia/eclampsia, infecciones, hipertensión, anemia, enfermedades pulmonares o cardiovasculares, y diabetes).
- estilo de vida (actividad física, abuso de sustancias tóxicas, hábito tabáquico, tipo de dieta, peso y estrés).
- embarazos múltiples.
- factores obstétricos (cérvix corto, cirugía cervical, malformaciones uterinas, sangrados vaginales).
- factores fetales (malformaciones o anomalías congénitas, retraso del crecimiento, infecciones fetales)

1.1.1. Prevalencia de la prematuridad

Se estima que 11% de los nacimientos en el mundo (rango entre 5% en Europa y 18% en África) son prematuros, y que cerca de 15 millones de niños nacen prematuramente cada año (rango de 12 a 18 millones). ⁴

De ellos, 84% ocurren a una EG de 32 a 36 semanas, 10% entre la 28 y 32 semana y 5% por debajo de las 28 semanas de gestación. En Estados Unidos alrededor de un 12% de los nacimientos son prematuros y cerca de un 2% nacen con una EG menor de 32 semanas. Desde 1990 los nacimientos prematuros se han incrementado un 21%, debiéndose -en parte- al aumento de gestaciones múltiples⁴.

Los datos mundiales y nacionales más recientes de recién nacidos pretérmino datan de 2010 -2012. En esos años, la cifra total de recién nacidos

vivos en España era de 498.300, con 7.4% de niños pretérminos y 9% de muertes por complicaciones ligadas a la prematuridad ⁵.

Su incidencia había aumentado, un 48% desde 1996, debido fundamentalmente a un incremento de los embarazos múltiples que potenciaron, a su vez, edades gestacionales más bajas, sobre todo en el grupo de prematuros moderados ^{4,5}.

En España, según datos del Instituto Nacional de Estadística, en las últimas dos décadas se ha producido un incremento de las tasas de prematuridad, (5,84%, 6,84% y 7,4% en los años 1996, 2006, 2010, respectivamente), que, según Demestre X et al⁶ afecta a las edades gestacionales más tardías (RNPT tardíos). En el año 2012, según datos obtenidos por el Grupo de trabajo SEN 34-36 de la Sociedad Española de Neonatología la tasa de prematuridad fue de 9,1% y, de ellos, 71% eran prematuros tardíos, correspondiendo al 6,5% de la población total⁷.

La mayor parte de los nacimientos prematuros (80%) ocurren espontáneamente; 30% se producen por rotura prematura de membranas y 20% por problemas maternos o fetales ⁴

1.1.2. Complicaciones de la prematuridad

Las complicaciones ligadas a la prematuridad son la razón principal de la alta tasa de mortalidad y morbilidad que se da en los pretérminos, si se comparan con los nacidos a término. El riesgo de complicaciones se incrementa con el descenso de la EG y del PN y pueden producirse a corto plazo (respiratorias, cardiovasculares, hemorragia intracraneal, hipoglucemia, infecciones, retinopatía de la prematuridad), durante el periodo neonatal y, a largo plazo (alteraciones en el neurodesarrollo y daño cerebral), que son las que producen una mayor morbilidad. Su presencia incrementa el riesgo de muerte y, en los supervivientes, la probabilidad de otras complicaciones más remotas. Los problemas médicos crónicos, incluyendo los respiratorios y el

Introducción

retraso de crecimiento, son comunes en los niños prematuros y motivo frecuente de hospitalizaciones.

1.1.2.1. Complicaciones respiratorias

Los **problemas respiratorios son** una de las complicaciones más frecuentes de la prematuridad. Dado el tema de este estudio, son las que van a centrar nuestra atención. Existe un grupo de complicaciones respiratorias inmediatas, entre las que destacan:

- ❖ El *síndrome de distrés respiratorio (SDR)*, o enfermedad de membrana hialina (EMH), causado por un déficit de surfactante. Es la enfermedad respiratoria descrita con mayor frecuencia en los RNPT, con una incidencia y gravedad que se incrementan con el descenso de la edad gestacional (en el 93% de los prematuros de ≤ 28 semanas de EG y 4.2-5.2% de los prematuros tardíos con ≥ 34 semanas de gestación) ^{8,9}.
- ❖ La *displasia broncopulmonar (DBP)*. Es un problema pulmonar crónico y una complicación tardía que ocurre, frecuentemente, en los recién nacidos de bajo peso extremo. Definida como la necesidad de oxígeno durante 28 días y la situación clínica a las 36 semanas de edad posmenstrual o en el momento del alta hospitalaria, lo que ocurriese antes. Diferenciando dos grupos para el diagnóstico: los nacidos con menos de 32 semanas de EG y los mayores o iguales a 32 semanas. Siendo el momento del diagnóstico para los menores de 32 semanas de EG las 36 semanas posmenstruales, y para los de 32 semanas de EG, o mayores, los 56 días de vida posnatal o el alta, lo que ocurriese antes ¹⁰.
- ❖ La *apnea de la prematuridad*, presente en el 25% de los RNPT, con una incidencia que se incrementa a medida que desciende la edad gestacional.

1.2. MORBILIDAD RESPIRATORIA EN LOS RECIÉN NACIDOS MAYORES DE 32 SEMANAS.

Como se describe en múltiples trabajos, (^{11,12,13,14,15}) la prevalencia de enfermedades respiratorias inmediatas y tardías en los nacidos prematuramente, es mayor que en los nacidos a término (RNAT).

Respecto a los pretérminos moderados y tardíos, existen 24 estudios identificados, 16 retrospectivos y 8 observacionales, que demuestran que los niños nacidos entre la 32 y la 36 semanas de EG presentan una mayor morbilidad respiratoria comparado con los niños a término. Por ejemplo, Colin et al., en 2010¹² mostraron que la inmadurez del sistema respiratorio de los nacidos entre la 34 y 36 semana de EG conducía a un incremento de la morbilidad respiratoria infantil y a un deterioro de la función pulmonar que podía persistir en la edad adulta. Young et al, en el 2000¹⁶, tras valorar una cohorte de 253 niños, concluyeron que el inicio o persistencia de sibilancias recurrentes a partir de los dos años podía indicar enfermedad asmática.

En las últimas décadas, dada la cada vez más numerosa tasa de nacimientos prematuros, se ha observado un incremento de este tipo de estudios, centrándose fundamentalmente en los grandes pretérmino o en los RN que presentan algún tipo de enfermedad pulmonar desde los primeros días de vida. En cambio, se ha prestado menos atención a los niños mayores de 32 semanas de EG, sin ningún problema respiratorio de base⁷.

En los prematuros moderados y tardíos, las líneas de estudio se centran en la morbilidad respiratoria inmediata y en la tardía.

Los primeros trabajos sobre **morbilidad respiratoria inmediata** y prematuridad se deben a Rubaltelli et al ¹⁷ quienes ya en 1998, tras valorar a 65.000 RN, concluyeron que la morbilidad respiratoria neonatal era inversamente proporcional a la EG, afectando también a los prematuros tardíos. Más recientemente, en 2008, Mc Intire y Leveno¹⁸ llegaron a la misma conclusión al comparar prematuros tardíos (a partir de la 34 semana de EG) con nacidos a término (hasta la 39 semana de EG). En ese mismo año, Yoder

Introducción

et al ¹⁹ estimaron también que la morbilidad respiratoria en prematuros tardíos (34-36 semanas) era tanto mayor cuanto menor era la EG [34 semanas 22%, 35 semanas 8.5%, 36 semanas 3.9%, 39-40 semanas (0.7-0.8%)].

Ya en 2010, el *Consortium on Safe Labor* ^{9,20} llega a la conclusión que estos RN, comparados con los RN a término, presentaban un riesgo mayor de SDR y otras morbilidades respiratorias como taquipnea transitoria, neumonía y fallo respiratorio.

Igualmente en 2012, Cynthia Gyanfi-Bannerman²¹ describió que el SDR disminuía en frecuencia según iba aumentando la edad gestacional, hasta las 38 semanas, en comparación con los nacidos con una EG entre 39 y 40 semanas (10.5% en los de 34 semanas *versus* 0.3% en los de 38 semanas). Insistían en que los corticoides prenatales ayudaban a reducir la morbilidad respiratoria al nacimiento.

Como hemos visto, desde investigaciones llevadas a cabo en los años 90, es sabido que en los RN prematuros, existe un incremento en la morbilidad neonatal y perinatal inmediata, y que ésta aumenta en la medida que disminuye la edad gestacional.

Por lo que respecta a la **morbilidad respiratoria tardía**, algunos autores²² han sugerido que la prematuridad *per se*, es un factor de riesgo independiente para presentar alteraciones de la función pulmonar. El nacimiento prematuro se asocia con una interrupción del desarrollo pulmonar normal intraútero y altera, de forma significativa, las propiedades mecánicas del pulmón y de las vías aéreas. Se ha descrito un incremento del tono bronquial y una disminución de la elasticidad pulmonar secundaria a una alveolarización anormal. Por lo tanto, las vías aéreas resultan ser más pequeñas en relación al volumen y al parénquima pulmonar, aunque pueden crecer después durante la vida extrauterina. En los RN prematuros sanos entre 25 a 33 semanas de gestación, se ha comunicado²³ que, en comparación con los RN a término, presentan una disminución de la capacidad residual funcional, menor distensibilidad, alteración del intercambio gaseoso y aumento de la ventilación del espacio muerto.

En los RN prematuros con edad gestacional inferior a 36 semanas, en ausencia de enfermedad neonatal o perinatal relevante, también se ha descrito un deterioro significativo de la función pulmonar, con disminución de los flujos espiratorios forzados y normalidad de la capacidad vital forzada, durante el primer y segundo año de vida. Estas alteraciones podrían persistir a largo plazo y predisponer al desarrollo de asma, sibilancias recurrentes, disnea e incluso, a una enfermedad pulmonar obstructiva crónica en la edad adulta^{20, 24}.

En pretérminos afectos de displasia broncopulmonar (DBP), se ha observado un aumento de alteraciones de tipo obstructivo en la función pulmonar y una disminución del consumo de oxígeno en la prueba de esfuerzo. Asimismo, se ha documentado un incremento de la hiperreactividad bronquial (HRB) tanto en el período neonatal, que persiste a los dos años de vida, como en la edad escolar y que predispone al desarrollo de episodios recurrentes de sibilancias²⁵.

En este sentido, se ha comunicado que una función pulmonar disminuida durante los primeros años de la vida, especialmente si se asocia a infecciones respiratorias de la pequeña vía aérea, aumenta el riesgo de desarrollar patología pulmonar obstructiva en adultos jóvenes^{20 24,25}.

En contra a lo descrito previamente sobre el incremento de morbilidad respiratoria tardía y el mayor deterioro de la función pulmonar observado en los niños con morbilidad respiratoria inmediata y DBP, otros autores como Guimaraes H²⁶ y Kulasekaran K²⁷ indican que, en la edad escolar, no existen diferencias significativas en la función pulmonar entre los niños con y sin displasia broncopulmonar, ni tampoco asociación entre DBP y atopia.²⁶

Para entender mejor la morbilidad respiratoria tardía en la prematuridad, en las siguientes líneas se resumen los estudios que la analizan, tanto en los grandes prematuros, como en los de más de 32 semanas de EG, en los que nos vamos a centrar.

Es bien sabido²⁸ que, aunque actualmente, la mayoría de niños con una EG igual o mayor de 24 semanas sobrevive, lo hace con elevadas tasas de morbilidad respiratoria, fundamentalmente los menores de 34 semanas.

Introducción

Tras analizar las distintas investigaciones, queda claro que durante los primeros cuatro años de vida esta morbilidad es mayor en los prematuros con PN < 1500 gramos, con y sin DBP, que en los RNAT. Del mismo modo, los niños mayores y adolescentes con antecedentes de prematuridad y PN <1500 gramos, con o sin displasia broncopulmonar, tienen mayor morbilidad respiratoria e incidencia de asma, disminución significativa del volumen espiratorio forzado en el primer segundo (FEV1) y aumento significativo de la hiperreactividad bronquial, comparados con los nacidos a término^{29,30,31}.

En cambio, en los estudios sobre morbilidad respiratoria tardía en prematuros nacidos a partir de las 32 semanas de EG, los datos no son tan concluyentes, pues mientras antes se describía que tenían un comportamiento respiratorio similar al de los nacidos a término, en los últimos estudios, se demuestra que su evolución se parece más a la de los grandes pretérminos.¹²

Algunos de estos últimos estudios se resumen en la tabla 1, comprobando en ellos que los RN pretérmino moderados y tardíos tienen mayor morbilidad respiratoria tardía que los RNAT, aunque son pocos los que analizan la función pulmonar por espirometría en la edad escolar.

Abundando en este hecho, una revisión sistemática publicada en el año 2010 sobre morbilidad respiratoria en estos prematuros moderados y tardíos¹² señaló mayor vulnerabilidad respiratoria de lo que tradicionalmente se había considerado, acercándose más a la presentada por los RN pretérminos con edad gestacional inferior a 32 semanas, que a los RN a término. Presentaban mayor tasa de infecciones respiratorias de la vía aérea inferior, mayor incidencia de sibilancias, peor función pulmonar, mayor tasa de rehospitalización, estancias hospitalarias más prolongadas y mayor uso de los recursos sanitarios.

Ese mismo año, Escobar et al³² estudiaron una cohorte de RN prematuros, con EG superior o igual a 32 semanas concluyendo que la infección respiratoria por virus respiratorio sincitial (VRS), la edad gestacional y la oxigenoterapia durante el periodo neonatal, eran factores de riesgo para

presentar sibilancias recurrentes durante el tercer año de vida, igual que ocurre en los grandes pretérminos.

Como se puede ver en la tabla 1, son muy pocos los estudios que analicen la función pulmonar, mediante espirometría forzada, a la edad escolar. Uno de ellos es el de Álvarez et al, en 2011, en el que comparan niños nacidos en diversas edades gestacionales (35 con < 32 semanas; 44 entre 33-36 semanas y 40 entre 37-42 semanas) analizando la prevalencia de enfermedades respiratorias de vías bajas/sibilancias recurrentes durante la edad escolar. Observan un mayor aumento de la prevalencia en prematuros que en nacidos a término [RN <32 semanas 20%, RN de 33-36 semanas 11,4%, RN 37-42 semanas 2,5% (p= 0.038)]. En la espirometría objetivan una disminución de los MEF 25-75 en los RN <32 semanas respecto a los RN a término, sin referir datos concluyentes para los prematuros moderados y tardíos¹³.

Por último, este mismo año 2015, un grupo de investigadores españoles³³ publican un estudio epidemiológico, multicéntrico, prospectivo, de ámbito nacional (SAREPREM), sobre morbilidad respiratoria en RN pretérminos, entre 32 y 35 semanas de edad gestacional.

Según sus resultados, estos niños presentan durante el primer año de vida, mayor vulnerabilidad respiratoria de lo que se creía por estudios anteriores, detectando factores de riesgo y factores protectores para la bronquiolitis y la “dificultad respiratoria recurrente”. Entre los factores de riesgo para bronquiolitis, algunos son no modificables como historia familiar de atopia o asma, bajo peso al nacimiento y necesidad de ventilación mecánica; y otros son modificables: edad joven materna, asistencia a guardería y tener hermanos mayores.

Introducción

Tabla 1: Listado de estudio sobre morbilidad respiratoria tardía en prematuros

Autor/ Año	Morbilidad respiratoria tardía mayor que en RN a término	Estudio de función pulmonar	RN pretérmino tardío (EG: 34 sem + 0 días a 36 sem + 6 días)	RN pretérmino moderado (EG: 32 sem + 0 días a 33 sem + 6 días)
Narang et al. 2008 ¹¹	Si	Si	Si	Si
Kairamkonda et al. . 2008 ³⁴	Si	Si	Si	Si
Colin et al. 2010 ¹²	Sí	No	Si	Si
Escobar et al. 2010 ³²	Si	No	Si	Si
Álvarez et al. 2011 ¹³	Si	Si	Si	Si
Goyal et al. 2011, ³⁵	Si	No	Si	No
Kotecha et al. 2012 ³⁶	Si	No	Si	No
Kotecha et al. 2012 ¹⁴	Si	Si	Si	No
Bérard et al. 2012 ³⁷	Si	No	Si	No
Celik et al. 2013 ³⁸	Si	No	Si	No
Raju et al. 2013 ³⁹	Si	No	Si	Si
Vrijlandt et al. 2013 ⁴⁰	Si	No	No	Si
Mahoney et al. 2013 ⁴¹	Si	No	Si	Si
Paranjothy et al. 2013 ⁴²	Si	No	Si	Si
Pike et al. 2014 ⁴³	Si	No	Si	No
Machado Júnior et al. 2014 ¹⁵	Si	No	Si	No
Pérez-Yarza et al. 2015 ³³	Si	No	Si	Si

1.2.1. Relación entre bajo peso al nacer, ganancia ponderal postnatal y asma.

Además de la morbilidad respiratoria, en los RN prematuros existen otros factores perinatales y postnatales que influyen en el riesgo de asma.

La conclusión fundamental, obtenida de los múltiples estudios existentes, detallados en la tabla 2, es que los recién nacidos de bajo peso al nacimiento (menor de 2500 gramos) con una ganancia ponderal postnatal elevada, (en el primer y segundo año de vida), tienen mayor riesgo de asma. Estos estudios se centran tanto en los RN a término como pretérminos, pero son muy escasos los realizados en recién nacidos con una EG correspondiente al concepto de prematuridad moderada y tardía.

Tabla 2: Listado de estudios sobre riesgo de asma y edad gestacional (EG), peso al nacimiento (PN) y ganancia ponderal postnatal.

Autor/año	Factor de riesgo de asma (EG, PN y ganancia ponderal postnatal)	Factores de riesgo no concluyentes	Realizado en RN pretérmino/a término
Yuan et al. 2002 ⁴⁴	Ganancia ponderal postnatal elevada IMC igual o superior a 2,5g/cm en los primeros 2 años de vida)		A término
Lucas et al. 2004, ⁴⁵	Ganancia ponderal postnatal elevada		A término
Rona et al. 2005 ⁴⁶		Rápido crecimiento en los RN de poca longitud	A término
Canoy et al. 2007 ⁴⁷	Ganancia ponderal postnatal elevada		A término
Caudri et al. 2007 ⁴⁸	Bajo peso nacimiento		A término
Hancox et al. 2009 ⁴⁹	Ganancia ponderal postnatal elevada		A término
Hagen et al. 2009 ⁵⁰	Bajo peso nacimiento		A término
Paul et al. 2010 ⁵¹	Ganancia ponderal postnatal elevada		A término
Pike et al. 2010 ⁵²	Ganancia ponderal postnatal elevada		A término
Kindlund et al. 2010 ⁵³	Bajo peso nacimiento		A término
Kotecha et al. 2010 ⁵⁴	Bajo peso nacimiento, Retraso de crecimiento Intrauterino (RCIU)		A término
Kotechaa et al. 2012 ³⁶	Edad gestacional (a <EG >riesgo, tanto en 25-32 sem. como 33-34 sem.)		RN pretérmino y a término

Introducción

Flexeder et al. 2012 ⁵⁵	Ganancia ponderal postnatal elevada		A término
Duijts et al. 2012 ⁵⁶	Bajo peso nacimiento		A término
Sonnenschein-van der Voort et al. 2012 ⁵⁷	Ganancia ponderal postnatal elevada		A término
Anderson et al. 2013 ⁵⁸	Ganancia ponderal postnatal elevada		A término
Rzehak et al. 2013 ⁵⁹	Ganancia ponderal postnatal elevada		A término
Källén B et al. 2013 ⁶⁰	EG (prematuridad) Bajo peso nacimiento		RN pretérmino y a término
Bacharier et al. 2014 ⁶¹	Ganancia ponderal postnatal elevada		A término
Sonnenschein-van der Voort et al. 2014, ⁶²	EG (prematuridad) Ganancia ponderal postnatal elevada		RN pretérmino y a término
Been et al. 2014 ²³	EG (prematuridad)		RN pretérmino y a término
Harju et al. 2014 ⁶³	EG (prematuridad)		RN pretérmino y a término
Liu et al. 2014 ⁶⁴	EG (prematuridad) Bajo peso nacimiento		RN pretérmino y a término
Xu et al. 2014 ⁶⁵	Bajo peso nacimiento Ganancia ponderal postnatal elevada Exposición al polvo de madera Exposición prenatal o en los primeros años de vida a antibióticos		A término
Damgaard et al. 2015 ⁶⁶	EG (prematuridad)		A término
Voge et al. 2015 ⁶⁷	EG (prematuridad tardía)		RN pretérmino

1.2.2. El papel de los virus en la morbilidad respiratoria precoz y tardía. Bronquiolitis.

Además de la prematuridad *per se* y el bajo peso al nacimiento, las infecciones respiratorias, en su mayoría de origen viral, aumentan la probabilidad de desarrollar bronquitis recurrentes en niños con edades inferiores a los cinco años. En este sentido, la incidencia de infecciones

respiratorias aumenta en los lactantes que fueron prematuros en comparación con los nacidos a término. Predomina la infección por virus respiratorio sincitial (VRS), metapneumovirus humano, parainfluenza e influenza, adenovirus, coronavirus y bocavirus humano⁶⁸.

En relación a estos hallazgos, existen distintas hipótesis que intentan explicar la asociación entre infecciones respiratorias y bronquitis sibilantes recurrentes. Son muchos los autores^{69,70,71,72,73} que defienden que las infecciones respiratorias lesionan el pulmón en desarrollo o alteran la respuesta inmunitaria del huésped, actuando como factores de riesgo para el desarrollo de bronquitis. Otros investigadores⁷⁴ encuentran que estas infecciones son de mayor gravedad en los lactantes y niños con predisposición al desarrollo de bronquitis recurrentes y asma y, por tanto, se comportan como indicador de una afección silente hasta ese momento. Así, Devulapalli et al.⁷⁵, en 2008, sostienen que la gravedad de la obstrucción de la vía aérea durante los primeros dos años de vida predice un mayor riesgo de asma a los 10 años de edad.

Por todo ello, es interesante conocer qué niños son los que tienen mayor facilidad para presentar infecciones respiratorias y cuáles mayor riesgo de desarrollar sibilancias recurrentes con el consiguiente riesgo de asma.

Sobre esta cuestión se han realizado múltiples investigaciones tanto en niños recién nacidos a término como en grandes pretérminos^{76,72,77}, pero los estudios en RN pretérmino tardíos son escasos⁷⁸. Este grupo de población, representa un número creciente de nacimientos en los últimos años, por lo que la repercusión que su morbilidad respiratoria provoca en la sociedad es importante, de ahí, el interés creciente de investigar los factores que influyen en su morbilidad respiratoria y evolución.

En España, se han llevado a cabo varios estudios con el objetivo de investigar la relación entre prematuridad moderada y tardía y riesgo de desarrollar infección respiratoria grave por VRS.

El estudio PICNIC, realizado en 2004⁷⁹, analiza la infección por VRS en niños nacidos entre la 33 y 35 semana de EG, y no llega a ninguna conclusión

Introducción

concreta, proponiendo nuevas investigaciones para establecer el efecto de los factores sociales y del medio ambiente. Ese mismo año, Figueras-Aloy et al., desarrollan un estudio (FLIP 1), epidemiológico, prospectivo, de ámbito nacional (50 hospitales participantes), de casos y controles, en un grupo de RN pretérminos entre 33 y 35 semanas de gestación que habían requerido ingreso hospitalario por infección respiratoria por VRS. Concluyen que una edad cronológica menor de 10 semanas al inicio de la estación del VRS; lactancia materna menor de 2 meses; presencia de uno o más hermanos en edad escolar o de cuatro o más convivientes; o una historia familiar de asma o atopia, se comportaban como factores de riesgo independientes para hospitalización por VRS⁸⁰.

Los mismos autores, en 2008, en el estudio FLIP 2, confirman que los factores de riesgo para ingreso hospitalario por VRS, en este grupo de niños son: una edad cronológica menor de 10 semanas al inicio de la estación del VRS; tener hermanos en edad escolar; asistir a guardería y tabaquismo materno durante el embarazo⁸⁴.

Conocer mejor el comportamiento respiratorio de este grupo de niños, podría dar lugar a la puesta en marcha de actuaciones concretas para mejorar su manejo, incluida la adopción de medidas de prevención como el empleo de anticuerpos monoclonales humanizados frente a VRS (Palivizumab), cuya aplicación en niños prematuros tardíos no cuenta con evidencia científica, aunque sí con recomendaciones de expertos como las del Comité de Estándares de la Sociedad Española de Neonatología, que sólo la indica en los pretérmino tardíos que presenten dos factores de riesgo mayores, o un criterio mayor y dos menores (anexo 1)^{82,83,84,85}. En apoyo a esta idea, Stensballe et al en 2010⁸⁶, indicaron que la profilaxis con Palivizumab reducía los episodios de sibilancias posteriores en prematuros (33 a 35 semanas de EG), por lo demás sanos.⁸⁶

Dado que la bronquiolitis es una de las infecciones respiratorias más prevalentes y que causan mayor morbilidad y hospitalización en los niños menores de dos años, vamos a dedicar unas líneas a la misma.

La **bronquiolitis** se define como un proceso infeccioso que afecta a los niños menores de dos años que, en el curso de un cuadro catarral, sufren afectación de las vías respiratorias bajas. La infección e inflamación bronquial causan broncoespasmo y dificultad respiratoria. El proceso es típicamente de etiología viral y sólo ocasionalmente causado por bacterias (*Mycoplasma pneumoniae*). Los virus implicados son: VRS, parainfluenza, metapneumovirus, influenza, rinovirus, coronavirus, bocavirus y adenovirus.

El VRS causa brotes estacionales que, en el hemisferio norte, ocurren de noviembre a abril, con un pico en enero o febrero. Es la causa más común de infección del tracto respiratorio inferior en los niños menores de un año, y a los dos años la mayoría han estado infectados por este virus. Las reinfecciones son frecuentes y la hospitalización predomina en los menores de 3 meses.⁸⁷

La gravedad de la bronquiolitis se objetiva por la persistencia de esfuerzo respiratorio (taquipnea, aleteo nasal, tiraje intercostal, subcostal o supraesternal, hipoxemia, apnea o fallo respiratorio agudo), y los factores de riesgo para desarrollarla o/y sufrir complicaciones incluyen:⁸⁷

- Prematuridad (edad gestacional menor de 37 semanas).
- Edad menor de 12 semanas.
- Enfermedad pulmonar crónica, particularmente displasia broncopulmonar.
- Malformaciones congénitas y anatómicas de la vía aérea.
- Cardiopatías congénitas.
- Inmunodeficiencias.
- Enfermedades neurológicas.

Además, determinados factores medioambientales [ambiente tabáquico, grandes altitudes (> 2500 metros), hacinamiento en el hogar, asistencia a guardería, o tener hermanos mayores], pueden contribuir a incrementar la gravedad de la enfermedad^{72,88}.

Entre las medidas preventivas para reducir el riesgo de infección se encuentran: un correcto lavado de manos (con jabón o productos alcohólicos), para minimizar la transmisión de los agentes infecciosos, y evitar la exposición

Introducción

pasiva al humo del tabaco y el contacto con personas con infección del tracto respiratorio. No existe vacuna y el uso del Palivizumab, como ya se ha comentado, está limitado a los grandes prematuros o a los prematuros moderados y tardíos que presenten dos factores de riesgo mayores, o un criterio mayor y dos menores (anexo 1) ⁸².

No existe ningún tratamiento efectivo contra la bronquiolitis y tan sólo el Palivizumab, (anticuerpo monoclonal humanizado contra el VRS), disminuye el riesgo de hospitalización por infección debida a este virus en niños de riesgo (con displasia broncopulmonar, nacidos prematuros y/o con cardiopatías congénitas). ^{89,90,91,92,93,86,94}.

Las investigaciones sobre infección respiratoria por VRS han sido múltiples. Fruto de los distintos estudios se conoce que parece estar relacionada con hiperreactividad de las vías respiratorias, episodios de sibilancias recurrentes y deterioro de la función pulmonar a largo plazo.

Se estima que el 22 % de los niños hospitalizados por VRS antes de los tres años de edad desarrolla asma a la edad de cinco años⁸⁷. Según Hyvärinen et al. ⁹⁵ este porcentaje asciende al 40% a los 11 años, en los hospitalizados por bronquiolitis VRS.

Sigurs et al, en 2010⁷⁷ describieron que una bronquiolitis grave en el primer año de vida se seguía con frecuencia de un asma alérgico persistente en la adolescencia. En su estudio, sujetos con infección por VRS, con o sin episodios de dificultad respiratoria/asma, tenían reducida su función pulmonar en la adolescencia, medida por espirometría.

Koponen et al. ⁹⁶ en 2012, detecta en niños menores de seis meses hospitalizados por bronquiolitis debida a VRS, un menor riesgo de asma ulterior, frente a los que presentaron bronquiolitis por otros virus respiratorios. A estas edades la dermatitis atópica, el asma materno y la bronquiolitis no VRS fueron factores de riesgo para el asma.

Una vez más, los estudios sobre bronquiolitis VRS positivo están realizados -en su mayoría- en RN a término, pero existen también algunos

llevados a cabo en prematuros, inclusive en los moderados y tardíos. Así, en un artículo reciente de este mismo año, Helfrich et al⁹⁷ estudian retrospectivamente a recién nacidos prematuros (EG entre 33 semanas más cero días y 36 semanas más 6 días), con el objetivo de valorar si el nacimiento prematuro tardío es un factor de riesgo independiente para la hospitalización por VRS, y si la bronquiolitis por VRS es más grave en los niños menores de 24 meses de edad. Concluyen que el nacimiento prematuro moderado/tardío es un factor de riesgo independiente para bronquiolitis grave, VRS positiva.⁹⁷

1.2.3. Otros factores de riesgo de morbilidad respiratoria precoz y tardía.

Ya se ha comentado que la prematuridad, el bajo peso al nacimiento y las infecciones respiratorias son factores de riesgo de deterioro de la función pulmonar. Tradicionalmente se han registrado otros factores de riesgo epidemiológicos, prenatales y postnatales, que -de alguna manera- influyen en la prevalencia del asma como: la edad y gravedad inicial de las infecciones; la ausencia de lactancia materna y la introducción temprana de fórmulas infantiles y alimentos no lácteos; la exposición al humo del tabaco; algunas infecciones virales tempranas; el mes de nacimiento; la presencia de contaminantes ambientales y el contacto temprano con alérgenos ambientales en el hogar.⁹⁸

La investigación de los factores de riesgo que influyen en el asma ha sido fruto de diversos estudios, que se resumen en la tabla 3. Queda claro que factores postnatales como el tabaquismo materno, el número de hermanos, la asistencia a guardería, la ausencia de lactancia materna o su corta duración (menor de 4-6 meses), y el sexo masculino, se han relacionado con el desarrollo de morbilidad respiratoria durante los primeros años de vida.^{99,100,101,102.}

En cambio, existen otros factores de riesgo más discutidos como la ictericia, la sepsis neonatal, la corioamnionitis materna, el asma paterno, el nacimiento por cesárea, edad materna o el uso de antibióticos, que necesitarían más estudios para su comprobación.

Introducción

Son muchos los trabajos (Tabla 3) que han investigado en recién nacidos la influencia de muchos de estos factores en el riesgo de desarrollar asma posterior. Sin embargo, son pocos los que estudian su frecuencia y significación en prematuros, sobre todo en los nacidos entre 32-35 semanas de gestación, sin patología perinatal significativa.

Desde 1993 a partir del trabajo de Frischer et al ¹⁰³ la prematuridad y el bajo peso al nacer fueron reconocidos como factores de riesgo de asma y de los sibilancias recurrentes. Aunque sucesivos estudios posteriores, han corroborado estos hechos, como hemos referido en apartados anteriores, pero es importante identificar qué factores de riesgo -pre y postnatales- influyen más en los RN prematuros, y en especial en los moderados y tardíos, para hacerlos más susceptibles a un deterioro de la función pulmonar en la edad escolar.

Tabla 3: Listado de estudios sobre factores de riesgo de asma en la infancia.

Autor/Año	Factor de riesgo de asma	Factor protector de asma	RN pretérmino/a término
Frischer et al. 1993 ¹⁰³	Asma en madre y padre Edad materna joven		RN pretérmino
Grischkan et al. 2004 ¹⁰⁴	Prematuridad	Sepsis neonatal	RN pretérmino
Russell et al. 2004 ¹⁰²	Tabaquismo materno		A término
Jaakkola et al. 2004 ¹⁰⁵	Tabaquismo materno		A término
Debley et al. 2005 ¹⁰⁶	Cesárea		RN pretérmino A término
Taveras et al. 2006 ¹⁰⁷	Sexo masculino, exposición al tabaco, historia familiar de asma, y hermanos mayores		RN pretérmino > 34 semanas
Haberg et al. 2007 ¹⁰⁰	Tabaquismo materno		A término
Aspberg et al. 2007 y 2010 ^{108,109}	Edad materna joven, tabaquismo materno, bajo nivel educación materno, diabetes materna, parto prematuro, bajo peso al nacer, talla pequeña para la EG, cesárea y parto vaginal instrumentado, sepsis, neumonía, problemas respiratorios neonatales, ictericia neonatal.		A término
Kumar et al. 2008 ¹¹⁰	Corioamnionitis Prematuridad		A término RN pretérmino
Sobko et al. 2010 ¹¹¹	Sepsis neonatal		A término

Getahun <i>et al.</i> 2010 ¹¹²	Corioamnionitis		A término
Lim <i>et al.</i> 2010 ¹¹³	Asma materno		A término
Dietz PM <i>et al.</i> 2011 ¹⁰¹	Tabaquismo materno		A término
Penders <i>et al.</i> 2011 ¹¹⁴	Antibióticos		A término
Almqvist <i>et al.</i> 2011 ¹¹⁵	Antibióticos		A término
Bisgaard <i>et al.</i> 2011 ¹¹⁶	Antibióticos		A término
Duijt <i>et al.</i> 2012 ¹¹⁷	Tabaquismo materno		A término
Robison <i>et al.</i> 2012 ¹¹⁸	Tabaquismo materno		A término
Ku <i>et al.</i> 2012 ¹¹⁹	Ictericia neonatal		A término
Sonneneschein-van der Voort <i>et al.</i> 2012 ¹²⁰	No lactancia materna		A término
Troy. 2012 ¹²¹	Tabaquismo materno		A término
Koshy <i>et al.</i> 2013 ¹²²	Asma materna	Retraso del crecimiento intrauterino	RN pretérmino
Sun <i>et al.</i> 2013 ¹²³	Ictericia neonatal		A término
<i>Miyake et al.</i> /2013 ¹²⁴	Tabaquismo materno		Pretérmino
Gaffin <i>et al.</i> /2014 ¹²⁵	Alérgenos ambientales		A término
<i>Khalkhali et al.</i> 2014 ¹²⁶	Antibióticos		A término
Bacharier <i>et al.</i> 2014 ¹²⁷	Corioamnionitis Ganancia de peso postnatal elevada Antibióticos		RN pretérmino < 33 semanas
Wang <i>et al.</i> 2014 ¹²⁸	Herencia, alergia, infecciones, bajo peso al nacer, cesárea.		A término
Jackson <i>et al.</i> 2014 ¹²⁹	Infecciones respiratorias, alergia, prematuridad, humo tabaco, obesidad infantil.		A término
Metsälä <i>et al.</i> 2015 ¹³⁰	Antibióticos		A término

1.3. SIBILANCIAS RECURRENTES.

Tras haber hablado de la prematuridad y de los factores que influyen en su morbilidad respiratoria, las sibilancias recurrentes y su riesgo de desarrollar asma en la edad escolar, es otro de los fenómenos a analizar.

Diversos estudios como el de Tucson, conocido como “Tucson Children Respiratory Study”¹³¹, el de Spycher et al ¹³², se diseñaron para analizar el comportamiento respiratorio de los niños durante los primeros años de vida.

El primero, se puso en marcha en 1980, con la idea de determinar los factores de riesgo de asma en los tres primeros años de vida. Posteriormente fue alargándose en el tiempo, llegándose a estudiar a los sujetos hasta más allá de los 25 años de edad. El período de reclutamiento duró cuatro años y medio, y durante él se incluyó un total de 1246 niños. El seguimiento permitió describir tres fenotipos distintos de “sibiladores”: los sibilantes precoces transitorios, los sibilantes tardíos y los sibilantes persistentes.¹³³

Spycher et al¹³² plantearon un estudio similar en 2008. Su cohorte la compusieron 1650 niños, desde los cinco hasta los 18 años de edad, pudiendo describir tres fenotipos de lactantes con sibilancias (sibilantes persistentes atópicos, sibilantes persistentes no atópicos y sibilantes virales transitorios), y dos fenotipos de lactantes tosedores (tos persistente y tos transitoria).

En ambos casos los fenotipos descritos son muy similares.

1.3.1. Fenotipos.

Como hemos comprobado, algunos estudios se han realizado con la finalidad de categorizar a los lactantes y preescolares que presentan sibilancias recurrentes con el fin de orientar su evolución y pronóstico, pero esto no es tarea fácil. Distintos autores^{131,134,135,136,137,138} han intentado definir algunas características comunes que permitan englobarlos y clasificarlos en unos grupos específicos denominados fenotipos.

A partir de los datos obtenidos en la cohorte de Tucson, se distinguen **tres fenotipos** epidemiológicos en lactantes: ^{131, 134}

1. *Sibilancias precoces transitorias*: Suponen entre 40 a 60 % de todos los casos de sibilancias recurrentes en el lactante. ^{139, 140, 141, 142, 143}

- a. Generalmente se inician antes del primer año de vida y tienden a desaparecer a los 3 años.
- b. No son atópicas, [Inmunoglobulina E (IgE) total normal y/o pruebas cutáneas y/o IgE específica negativas, junto con ausencia de antecedentes personales o familiares atópicos].
- c. Su función pulmonar está disminuida al nacimiento y mejora con el tiempo, aunque sus valores medios persisten bajos a los 16 años.
- d. A los 11 años, los estudios de hiperreactividad bronquial y variabilidad del flujo espiratorio máximo (PEF) son negativos.
- e. Los factores de riesgo son tabaquismo materno durante la gestación, la exposición postnatal al humo del tabaco, sexo varón, prematuridad, convivencia con hermanos mayores y/o asistencia a guardería.

2. *Sibilancias persistentes no atópicas*: Suponen alrededor del 20 % de las sibilancias recurrentes del lactante. ^{66, 130, 144 a 146}

- a. Comienzan antes de los 3 años de vida (generalmente antes del primero), en relación con una bronquiolitis por VRS, rinovirus, o metapneumovirus humano y siguen persistiendo a los 6 años.
- b. Afectan por igual a ambos sexos.
- c. Tienen una IgE total normal y unas pruebas cutáneas negativas, sin estigmas ni antecedentes familiares atópicos.
- d. La función pulmonar es normal al nacimiento y está disminuida a los 6 y 11 años. Existe una buena respuesta a los broncodilatadores. Presentan hiperreactividad bronquial que va disminuyendo con la edad. Se ha descrito la existencia de hiperrespuesta bronquial a la metacolina, y se asume que podría

Introducción

existir una respuesta exagerada del sistema inmune junto con alteraciones histológicas o funcionales de las vías aéreas.

- e. Suelen desaparecer a los 13 años.

Este fenotipo es de menor gravedad, menor persistencia y menor prevalencia que el asma atópica clásica, sobre todo en los países desarrollados, donde al menos el 40% de los escolares asmáticos no son atópicos.¹⁴⁷

3. *Sibilancias atópicas*: Suponen alrededor del 20% de los casos

- a. El primer episodio suele aparecer después del año.
- b. Predominan en los varones.
- c. La IgE total está elevada y/o las pruebas cutáneas son positivas, generalmente con rasgos y antecedentes familiares atópicos.
- d. La función pulmonar es normal al nacer, desciende hasta los 6 años, y se estabiliza posteriormente con valores por debajo de la normalidad.
- e. Existe hiperreactividad bronquial. Se ha considerado¹⁴⁸ que la sensibilización alérgica precoz incrementa el riesgo de obstrucción e inflamación de la vía aérea, e implica un mayor riesgo de deterioro de la función pulmonar en la vida adulta.^{149, 150.}

Además de estos fenotipos epidemiológicos, la Sociedad Respiratoria Europea (ERS) para facilitar un mejor enfoque clínico, definió en 2008,¹⁵¹ dos fenotipos de sibilancias según su patrón temporal: sibilancias episódicas (desencadenadas por infecciones virales sin sintomatología entre ellas) y sibilancias “multigatilladas” o a múltiples estímulos, con síntomas entre las crisis, (provocadas por infecciones virales, alérgenos, humo de tabaco, cambios de temperatura y humedad, o emociones como la risa, el llanto y el ejercicio). En esta clasificación, cualquiera de los fenotipos epidemiológicos podría ser episódico o “multigatillado”.

Desde un punto de vista práctico es importante clasificar a los niños con sibilancias recurrentes en un determinado fenotipo epidemiológico o/y clínico,

con el fin de poder establecer un pronóstico. Sin embargo, esto no siempre es sencillo, dado que en ocasiones, se solapan características de varios de ellos y sólo pueden ser definidos retrospectivamente.

Según lo estudiado, los niños prematuros podrían tener, con mayor frecuencia que los nacidos a término sibilancias precoces transitorias pero, sin la presencia de otros factores (como atopia o valores elevados de IgE en sangre periférica), no deberían tener mayor riesgo de asma, dado que el fenotipo que se asocia a un mayor deterioro de la función pulmonar en la edad escolar es el de las sibilancias recurrentes atópicas. Sin embargo, ya hemos visto¹⁵² que la vulnerabilidad respiratoria precoz de los prematuros tardíos, (infecciones respiratorias y mayor incidencia de sibilancias e ingresos hospitalarios), es superior a lo que tradicionalmente se había considerado, acercándose más al comportamiento de los grandes pretérminos (menores de 32 semanas) que al de los a término, circunstancia que podría condicionar una afectación de la función pulmonar en la edad escolar.

1.3.2. Valoración del niño con sibilancias recurrentes.

Las sibilancias están presentes en una gran cantidad de procesos con manifestaciones clínicas similares, pero que varían en su etiología, pronóstico y respuesta al tratamiento.

La presencia de determinados datos clínicos como inicio de la sintomatología en el período neonatal, falta de medro, existencia de vómitos o síntomas relacionados con la alimentación, o de anomalías cardiovasculares o historia familiar de enfermedad pulmonar, sugieren una etiología diferente al asma. Del mismo modo, la edad del niño puede ayudar a diferenciar distintos procesos.

En los niños con sibilancias recurrentes, sin datos en su historia o exploración clínica sugestivos de otra enfermedad subyacente, apenas se precisan exploraciones complementarias para llegar a un diagnóstico. A lo

Introducción

sumo, se recomienda una radiografía simple de tórax y analizar si cumple los criterios recogidos en el Índice Predictor de Asma.

1.4. ÍNDICE PREDICTIVO DE ASMA.

Tal y como hemos podido ver, las sibilancias recurrentes son un problema común en los niños pequeños, (más frecuente en aquellos con antecedentes de atopia o IgE elevada), pero la exposición al humo del tabaco pre y postnatal y el contacto con otros niños con infecciones también conlleva un mayor riesgo de desarrollar el fenotipo de “sibilancias precoces transitorias”.

Aproximadamente 40% de los niños presentan sibilancias en su primer año de vida, pero sólo 30% de los preescolares con sibilancias recurrentes, tendrán sintomatología asmática a la edad de 6 años. La mayoría de los niños asmáticos inician la clínica antes de los 5 años. Su diagnóstico, como se verá en el siguiente apartado, es difícil en los lactantes y preescolares ya que -a esa edad- sus síntomas (sibilancias, dificultad respiratoria, tos,..), son variables e inespecíficos, y pueden darse también en otros procesos. Precisamente por ello, y para poder predecir si los niños con sibilancias recurrentes en su primera infancia van a presentar asma en la edad escolar, Castro-Rodriguez et al.^{153,154,155} propusieron el Índice Predictivo de Asma (IPA). Tabla 4.

El IPA incluye dos criterios mayores (historia de asma en algún progenitor, diagnóstico médico de dermatitis atópica en el niño) y tres menores (rinitis alérgica diagnosticada por un médico, sibilancias no relacionadas con resfriados y eosinofilia en sangre periférica $\geq 4\%$) y se considera positivo cuando están presentes un criterio mayor o dos menores.

Posteriormente Guilbert et al.^{156,157} lo modifican (IPAm), añadiendo la sensibilización alérgica a uno o más aeroalérgenos como criterio mayor, y sustituyendo como criterio menor, la rinitis alérgica -difícil de diagnosticar a esa edad-, por la sensibilización a huevo, leche o frutos secos. Tabla 5.

Tabla 4: Índice predictivo de asma (IPA).

<p>Criterios mayores: Historia de asma en algún progenitor. Diagnóstico médico de dermatitis atópica en el niño.</p>
<p>Criterios menores: Rinitis alérgica diagnosticada por un médico. Sibilancias no relacionadas con resfriados. Eosinofilia en sangre periférica $\geq 4\%$.</p>

IPA positivo: un criterio mayor o dos menores.

Tabla 5: Índice predictivo de asma modificado.

<p>Criterios mayores: Historia de asma en algún progenitor. Diagnóstico médico de dermatitis atópica en el niño. Sensibilización alérgica a uno o más aeroalérgenos.</p>
<p>Criterios menores: Sensibilización alérgica a huevos, leche o frutos secos. Sibilancias no relacionadas con resfriados. Eosinofilia en sangre periférica $\geq 4\%$.</p>

IPAm positivo: un criterio mayor o dos menores.

IPAm positivo: más de tres episodios recurrentes de sibilancias durante el año previo (>24 horas de duración y, al menos, uno confirmado por un médico), hasta los tres años de edad, más un criterio mayor o dos menores. Se liga a una alta probabilidad de presentar asma en edad escolar con un riesgo de tener asma siete veces mayor que los niños con IPAm negativo [77% Valor Predictivo Positivo (VPP), 68% Valor Predictivo Negativo (VPN)].

Introducción

1.5. ASMA.

Hasta 30% de los niños que han tenido sibilancias recurrentes en los primeros años de su vida, presentarán clínica de asma en la edad escolar. En ellos, el riesgo de desarrollar asma habrá podido ser determinado aplicando el IPAm.

1.5.1. Definición.

El asma es una enfermedad pulmonar crónica que afecta a los pacientes, a sus familiares y a la sociedad en general. Causa síntomas respiratorios (sibilancias, dificultad para respirar, opresión torácica y tos), limitación de la actividad física y reagudizaciones que, en ocasiones, requieren una actuación médica urgente.

Es una enfermedad heterogénea, caracterizada en general por inflamación de la vía aérea, que produce los síntomas referidos junto a una limitación del flujo aéreo.

En los niños, no lactantes ni preescolares, la definición de asma es similar a la aplicada a los adultos, recogida en la Guía GINA⁹⁸ (Global Initiative for Asthma): "El asma es una enfermedad que se caracteriza clínicamente por episodios de sibilancias, disnea, tos y opresión torácica; fisiológicamente por procesos de obstrucción (generalmente reversible) de las vías aéreas e hiperreactividad bronquial; histológicamente por inflamación crónica de la vía aérea, en la que desempeñan un papel destacado determinadas células y mediadores; e inmunológicamente, en muchos casos, por la producción de anticuerpos IgE frente a algunos alérgenos ambientales". Ninguno de estos hechos es específico ni obligatorio del asma.

El diagnóstico de asma en los menores de 5 años no es fácil. Las sibilancias recurrentes, como hemos visto, ocurren en un gran porcentaje de niños de esta edad, típicamente ligadas a infecciones del tracto respiratorio superior. Decidir cuándo estas manifestaciones corresponden a la presentación

inicial de un asma es difícil. La GINA⁹⁸ propone datos clínicos para ayudar en el diagnóstico. Tabla 6. Según sus indicaciones, el diagnóstico de asma en niños pequeños con antecedentes de sibilancias recurrentes es más probable si existen:

- Sibilancias o tos que ocurren con el ejercicio, risa o llanto en ausencia de infección respiratoria.
- Antecedentes de otras enfermedades alérgicas (eccema o rinitis alérgica) o asma en familiares de primer grado.
- Mejoría clínica tras tratamiento corticoideo inhalado durante 2-3 meses y reaparición tras su supresión.

Tabla 6: Clínica sugestiva de asma en niños de 5 o menos años de edad.

Síntomas	Características sugestivas de asma
Tos	Tos recurrente y no productiva, acompañada de sibilancias o dificultad respiratoria. Tos durante el ejercicio, llanto, risa, o tras exposición al humo del tabaco, en ausencia de una infección respiratoria.
Sibilancias	Sibilancias recurrentes, inclusive durante el sueño o con la actividad, risa, llanto o exposición a tabaco o contaminación ambiental.
Dificultad respiratoria	Durante el ejercicio, riendo o llorando.
Actividad reducida	No corren. Cansancio precoz en paseos.
Historia familiar	Otras enfermedades alérgicas (dermatitis atópica o rinitis alérgica), asma en familiares de primer grado.
Tratamiento con corticoides inhalados a dosis bajas	Mejoría clínica tras 2-3 meses de tratamiento y reaparición cuando se suspende.

1.5.2. Prevalencia.

Según datos de la GINA 2015^{98,158}, el asma afecta a trescientos millones de personas en el mundo, con una mayor prevalencia en países desarrollados.

Afecta a todos los grupos de edad, e implica un elevado coste para los sistemas de salud, disminución de la productividad en el trabajo y, especialmente en la edad pediátrica, una importante repercusión en la vida familiar.

La epidemiología del asma en España se conoce bien en los niños mayores de 6 años, pero no hay estudios por debajo de esa edad. A diferencia de los países sajones, la prevalencia del asma en nuestro país es relativamente baja: aproximadamente un 9% de los niños de 13-14 años reconocen haber tenido síntomas durante el año anterior, y el 10% de los padres de niños de 6-7 años informan que sus hijos han padecido sibilancias en el mismo período. Esta prevalencia permaneció constante entre 1994 y 2002 en los niños mayores, mientras que aumentó ostensiblemente (de 7 a 10 %) en los niños de 6-7 años. Las sibilancias graves son mucho menos frecuentes en ambas edades (en torno al 2%), aunque también aumentaron en el grupo de 6-7 años, mientras se mantenían en el de 13-14 años. En estas edades parece existir una mayor prevalencia y gravedad del asma en las zonas costeras respecto a la meseta.¹⁵⁹

Centrándonos en los recién nacidos pretérmino (sobre todo los de menos de 32 semanas de EG y menor peso al nacimiento), tal y como ya hemos visto, suelen tener mayor morbilidad respiratoria en forma de sibilancias recurrentes, por lo que se podría esperar en ellos un riesgo aumentado de asma en la edad preescolar-escolar; pero el diagnóstico de asma no sólo depende de la presencia de estas sibilancias sino de que cumplan unas características en cuanto al momento de presentación (durante el sueño o con la actividad, risa, llanto o tras la exposición al humo del tabaco o a la contaminación ambiental) y se asocien con otros síntomas. Tabla 6. La determinación del IPAm permite identificar a los niños con mayor riesgo de desarrollar asma. Asimismo, también es útil clasificarlos en un determinado

fenotipo, al ligarse también, alguno e ellos, al desarrollo ulterior de asma, (sibilancias recurrentes atópicas).

En los recién nacidos pretérmino es difícil definir con exactitud la prevalencia de asma pues existen, como hemos referido, diversos factores de riesgo que influyen en ello y varían de un niño a otro.

Dentro de la clasificación de la GINA (concebida para adultos) destacamos el **asma alérgico**, que es el que se puede identificar con mayor facilidad, ya que a menudo se inicia en la infancia y se asocia a antecedentes personales y familiares de enfermedad alérgica, como eccema, rinitis o alergia a alimentos o fármacos.⁹⁸

A propósito de la relación entre asma y alergia, es de interés resaltar la utilidad del **estudio ISAAC**¹⁶⁰ (International Study of Asthma and Allergies in Childhood), universalmente conocido y que fue creado en 1991 para tratar de establecer la prevalencia de asma, rinitis alérgica y eccema en la población general de diversas áreas geográficas, mediante una metodología estándar que ha sido muy utilizada desde entonces. Existen tres cuestionarios enfocados respectivamente al diagnóstico de las 3 entidades investigadas. El dirigido al asma hace uso de los criterios de la GINA⁹⁸. Todos ellos se han traducido a distintos idiomas y fueron validados en cada país antes de su aplicación.

La versión española del cuestionario de asma de la fase III del estudio ISAAC (Anexo 4) fue validada por Mata et al¹⁶¹, corroborando la elevada concordancia entre las preguntas dirigidas a detectar a los niños con asma.

Según estos autores la pregunta 1. *¿Alguna vez ha tenido su hijo silbidos o pitidos en el pecho en el pasado?*, es especialmente útil debido a su alta sensibilidad (93,3%) y especificidad (89,9%), que hace que pueda ser utilizada como prueba de detección inicial en una población general, y que ha mostrado un alto porcentaje de concordancia (98%) con la preguntas 4: *En los últimos 12 meses ¿Cuántas veces se ha despertado su hijo de noche por los silbidos o pitos?*, con la 7 (75%: *En los últimos 12 meses ¿Ha notado en el pecho de su hijo pitos al respirar durante o después de hacer ejercicio?*, y con

Introducción

la 8 (80%): En los últimos 12 meses ¿ha tenido su hijo tos seca por la noche que no haya sido la tos de resfriado o infección de pecho?

Las preguntas que dan más información de la evolución y control de la enfermedad asmática son la 2: *¿En los últimos 12 meses, ha tenido su hijo silbidos o pitidos en el pecho?*; la 3: *En los últimos 12 meses ¿Cuántos ataques de silbidos o pitidos en el pecho ha tenido su hijo?*; la 7: *En los últimos 12 meses ¿Ha notado en el pecho de su hijo pitos al respirar durante o después de hacer ejercicio?*; la 4: *En los últimos 12 meses ¿Cuántas veces se ha despertado su hijo de noche por los silbidos o pitos?*, y la 8: *En los últimos 12 meses ¿ha tenido su hijo tos seca por la noche que no haya sido la tos de resfriado o infección de pecho?*.

Las preguntas más relacionadas con la gravedad del asma fueron “número de ataques en los últimos 12 meses”, “despertar en la noche”, “dejar de hablar para poder respirar” y “sibilancias con el ejercicio”.

1.5.3. Diagnóstico.

Ya se ha comentado que los recién nacido pretérminos, por su mayor inmadurez pulmonar, podrían tener una mayor probabilidad de presentar sibilancias recurrentes en la primera infancia y, por ello, un teórico mayor riesgo de asma. Pero ese riesgo puede verse incrementado por otros factores (atopia, elevación de IgE, infecciones respiratorias de repetición, exposición a humo de tabaco,...), que deberán ser evaluados junto al ejercicio para dilucidar su papel respecto a los niños a término.

1.5.3.1. Valoración clínica

La historia clínica debe ir encaminada a esclarecer los aspectos más importantes relacionados con esta enfermedad, en especial en lo referente al diagnóstico diferencial. Deben constatar los síntomas, signos y

características de las crisis, valorar los períodos intercrisis e identificar los factores precipitantes y agravantes.

1.5.3.2. Valoración funcional

La exploración funcional respiratoria sirve para confirmar el diagnóstico clínico de asma, cuantificar la gravedad de la enfermedad, monitorizar la evolución y objetivar la respuesta al tratamiento. En los niños colaboradores debe valorarse la función pulmonar mediante una espirometría forzada que, por su sencillez y coste, es la prueba principal para objetivar la obstrucción bronquial. En los niños no colaboradores se pueden utilizar otras pruebas, como la pletismografía corporal, oscilometría por impulsos, resistencias por oclusión, o compresión toracoabdominal.

Los parámetros espirométricos se expresan porcentualmente respecto a los valores de referencia obtenidos en una muestra representativa de la población sana, calculados en función de la edad, sexo y características antropométricas (talla y peso). Como referencias nacionales clásicas contamos con las de Casan (1984)^{154, 162} y las de Morato (1999.)¹⁶³

Los parámetros espirométricos se representan en curvas. Una de las más usadas es la de flujo-volumen, que representa el flujo de aire en el eje de ordenadas y el volumen de aire en las abscisas. Tiene un ascenso rápido, con una pendiente muy pronunciada, hasta que alcanza un pico de espiración forzada (PEF) y luego una caída suave, prácticamente lineal sin irregularidades, hasta cortar el eje del volumen.

Dentro de estas curvas, utilizando la nomenclatura de la European Respiratory Society,¹⁶⁴ los parámetros más importantes son la capacidad vital forzada (FVC), el volumen espiratorio forzado en el primer segundo (FEV1), el índice de Tiffeneau (FEV1/FVC), el flujo espiratorio forzado entre el 25% y el 75% de la FVC (MEF25-75), PEF y el tiempo de espiración forzada (FET).

Introducción

Los niños menores de seis años son capaces de vaciar, en una espiración forzada, su volumen pulmonar total en menos tiempo que los mayores y adultos. En ellos se utiliza también el volumen espiratorio forzado a los 0,5 segundos (FEV 0,5), o el volumen espiratorio forzado a los 0,75 segundos (FEV 0,75), que pueden ser valores más útiles que el FEV1.¹⁶⁵

Se consideran valores espirométricos normales:^{98,166,167}

- FEV1 y FVC igual o superiores al 80% de sus valores teóricos.
- FEV1/FVC superior al 80% (en niños preescolares mayor al 90%). En la última revisión GINA 2015¹⁵⁸ se establecen como normales valores mayores de 0,75-0,80 en adultos y adolescentes, y de 0,90 en niños.
- MEF25-75 igual o superior al 65% del valor teórico.

Las alteraciones ventilatorias de tipo obstructivo se caracterizan por la disminución del FEV1 y de la relación FEV1/FVC, aunque en las formas graves se produce un descenso de la FVC y el cociente FEV1/FVC puede ser normal. Cursan con un incremento del volumen residual al limitar el flujo durante la espiración. Tabla 7.¹⁶⁵

Tabla 7: Clasificación de las alteraciones funcionales ventilatorias

	Patrón obstructivo	Patrón no obstructivo
FVC	Normal o disminuido	Disminuido
FEV1	Disminuido	Normal o disminuido
FEV1/FVC	Disminuido	Normal o aumentado

Tanto la gravedad del asma como de la crisis asmática, se puede clasificar según el grado de afectación del FEV1 (tablas 7 y 8). En el asma episódica ocasional y episódica frecuente el FEV1 es igual o superior al 80% del valor teórico; en la persistente moderada suele ser superior al 70-80%, mientras que en la persistente grave es inferior al 70% (Tabla 8)

Tabla 8: Clasificación de la gravedad del asma según el grado de afectación de la función pulmonar.

	FEV1 (porcentaje sobre el valor teórico)
Episódica ocasional	$\geq 80\%$
Episódica frecuente	$\geq 80\%$
Persistente Moderada	$> 70 - < 80\%$
Persistente Grave	$< 70\%$

En la crisis de asma leve el FEV1 es igual o superior al 70%, en la moderada se sitúa entre el 50-70% y en la grave es inferior o igual al 50%. (tabla 9).¹⁶⁵

Tabla 9: Clasificación de la gravedad de la crisis de asma según el índice de obstrucción al flujo aéreo (prebroncodilatación).

	FEV1 (porcentaje sobre el valor teórico)
Leve	$\geq 70\%$
Moderada	70-50%
Grave	$\leq 50\%$

Las alteraciones ventilatorias de tipo restrictivo cursan con disminución de la capacidad pulmonar total. Se caracterizan por una disminución de la FVC, permaneciendo normal o aumentada la relación FEV1/FVC (tabla 7).

Tras la realización de una espirometría basal se debe estudiar la reversibilidad de la obstrucción bronquial y/o el grado de hiperrespuesta. Para ello se puede utilizar la prueba de broncodilatación, o la de hiperrespuesta bronquial inespecífica a determinadas sustancias (metacolina, manitol) o estímulos (ejercicio).

La prueba broncodilatadora debe ser una exploración habitual en todo niño con sospecha de asma, incluso cuando el FEV₁ sea normal. Consiste en realizar una espirometría forzada basal y repetirla a los 15 minutos de haber

Introducción

administrado un agonista β_2 -adrenérgico inhalado de corta duración, (salbutamol 400 μg = 4 pulsaciones, o las equivalentes de terbutalina).

Hay distintos métodos o índices para expresar la respuesta broncodilatadora. De ellos, el más utilizado es el cambio porcentual respecto al valor inicial del FEV₁; es decir: $\Delta \% = [(FEV_1 \text{ post} - FEV_1 \text{ pre}) / FEV_1 \text{ pre}] \times 100$. Se considera positivo un incremento del FEV₁ de un 12% sobre el basal, o de un 9% sobre el teórico. Una función pulmonar normal con prueba broncodilatadora negativa no excluye el diagnóstico de asma^{98, 158}.

La hiperrespuesta bronquial se valora mediante pruebas de provocación bronquial inespecífica (con metacolina, manitol...) y/o específica (frente a alérgenos). Habitualmente no son necesarias para el diagnóstico y seguimiento del niño asmático pero, en ocasiones, pueden ser muy útiles.

1.5.3.3. Valoración alérgica

Según la GINA 2014⁹⁸ y 2015¹⁵⁸, las infecciones y la alergia son los desencadenantes más frecuentes de asma. Asimismo, uno de los fenotipos más frecuentes de asma es el asma alérgico.

El objetivo de esta valoración es determinar si existen uno o varios alérgenos relevantes implicados en la patología del niño con asma. Las determinaciones más útiles son: el prick test, inmunoglobulina E (IgE) total y específica, y la eosinofilia en sangre periférica.

1.5.3.3.1. *Sensibilización alérgica. Prick test e IgE antígeno específica.*

La técnica fundamental para la determinación de la sensibilización alérgica es el prick test (prueba cutánea sencilla, rápida y segura), que puede dar algunos resultados falsos negativos, por lo que ante una clínica sugestiva podrían plantearse otras pruebas, como la intradermorreacción.

En ocasiones, será preciso complementarlas con otras técnicas diagnósticas como la determinación de IgE antígeno específica (RAST o ImmunoCAP®), que tiene mayor especificidad. De cualquier modo, la positividad de unas pruebas cutáneas o de una IgE específica sólo indica sensibilización alérgica. En algunos casos podría ser necesario realizar una prueba de provocación bronquial específica, con el fin de detectar el alérgeno desencadenante implicado.

1.5.3.3.2. *Determinación de IgE y eosinofilia en sangre periférica.*

Clásicamente los valores elevados de IgE total (superiores a 100 U/l) y la eosinofilia en sangre periférica (superior al 4%) se pueden relacionar con atopia, enfermedad alérgica, digestiva (parásitos intestinales) o cutánea (dermatitis atópica).

1.5.3.3.3. *Estudios de atopia y asma.*

La atopia es un término que define a algunas enfermedades con niveles elevados de IgE y constituye el factor epidemiológico más consistente para el desarrollo de asma en la infancia.

Varios estudios analizan la relación entre alérgenos, atopia y asma en niños. Para Asher et al.¹⁶⁸ la sensibilización a aeroalérgenos en la niñez se relaciona con sibilancias y síntomas de asma persistentes en la infancia y edad adulta temprana. Kusel MM et al. en 2007¹⁶⁹ y 2012¹⁷⁰, Von Kobyletzki L et al.¹⁷¹ y Saunes et al. en 2012¹⁷², relacionaron el eccema en la infancia con el desarrollo de asma y rinitis hasta los 5 años de edad. Mostraron que el eccema precoz, grave o persistente, incrementaba el riesgo de desarrollar asma en niños y niñas. Su identificación temprana tenía valor para predecir la marcha atópica.

Introducción

En relación a la atopia y prematuridad, Rosas-Salazar et al.¹⁷³, en 2014, trataron de examinar su posible asociación con el asma en niños portorriqueños. Sus resultados sugieren que la prematuridad podría explicar, en parte, la alta prevalencia de asma atópica en este grupo étnico.¹⁷³

Centrándonos en los valores de IgE antígeno específica en sangre, algunos estudios¹²⁵ han demostrado que la presencia de IgE específica frente al huevo, durante el primer año de vida, era un indicador de enfermedad atópica, siendo el principal y más precoz marcador serológico de una posterior sensibilización a alérgenos inhalantes y de desarrollo de patología alérgica respiratoria. Además, cuando la sensibilización al huevo se asociaba a eccema atópico, la probabilidad de presentar a los 4 años patología alérgica respiratoria se elevaba al 80 %.

1.5.3.4. Valoración de la inflamación bronquial

En las últimas décadas se utilizan cada vez con mayor frecuencia algunos marcadores de la inflamación, tanto para el diagnóstico como para el seguimiento y control del tratamiento del paciente con asma. A partir de los años 90 numerosos estudios han establecido la utilidad de la fracción exhalada del óxido nítrico (**FeNO**), como marcador de inflamación eosinofílica de la vía aérea. La medición puede hacerse de forma fácil, no invasiva, ambulatoria y con resultado inmediato, y se utiliza rutinariamente en la clínica, mientras que la determinación de otros mediadores de la inflamación, como interleucinas o interferón gamma, se realiza con fines de investigación.

La FeNO proporciona una valiosa información acerca de la naturaleza de la inflamación subyacente, complementando la información clínica y las pruebas de función pulmonar.

Las concentraciones de la FeNO se miden en partes por billón (ppb). Existen 2 métodos de medida: quimioluminiscencia y electroquímico.

El primero utiliza dispositivos costosos, estáticos, que precisan mantenimiento y calibración periódica. Son de gran fiabilidad, pero por su complejidad quedan restringidos a laboratorios de fisiología respiratoria con fines de investigación.

El método electroquímico es portátil, de manejo sencillo, no requiere calibración y puede ser realizado por la mayoría de niños colaboradores mayores de 4-5 años. Este sistema de medida ha demostrado excelente concordancia con el de quimioluminiscencia. Según Cobos¹⁷⁴ los valores de la FeNO por el método electroquímico son discretamente superiores (unos 10-15 ppb) a los obtenidos con analizadores de quimioluminiscencia.

Es importante usar los valores de referencia del método utilizado, que en la práctica clínica habitual es el electroquímico, ya que existen diferencias en las cifras de referencia, que varían según las publicaciones.

Kostikas et al¹⁷⁵ toman como valor límite para el diagnóstico de asma el de 19 ppb, obteniendo una sensibilidad de 67% y una especificidad de 85%. Para Cobos Barroso et al¹⁷⁴, valores de FeNO superiores a 17 ppb aportaban una sensibilidad y especificidad del 81% para predecir asma de fenotipo eosinofílico. Sin embargo, para Alvarez Caro et al¹⁷⁶ los valores indicativos de inflamación eosinofílica eran los superiores a 25 ppb (Tabla 10).

Tabla 10: Valores de referencia de FeNO partes por billón.

	Bajo	Normal	Intermedio	Alto
Inflamación eosinofílica	Ausente	Improbable	Presente, leve	Importante
Adultos	Menor 5	5-25	25-50	Mayor 50
Niños	Menor 5	5-25	25-35	Mayor 35

Podemos ver que, aunque existen diferencias en el valor de referencia de normalidad (medidos con el método electroquímico), éstas son mínimas, y

Introducción

todos coinciden en que valores superiores a 17 ppb son diagnósticos de inflamación bronquial eosinofílica.

1.5.3.4.1. Factores que aumentan el valor de la FeNO

Los valores de la FeNO pueden elevarse, por la presencia de factores inflamatorios como: asma, infecciones del tracto respiratorio superior (sobre todo por VRS, virus influenza A y rinovirus), estado atópico (el valor de la FeNO se correlaciona con la concentración de IgE total y específica) y el grado de positividad de la prueba de dermopunción o prick test). Otros factores no inflamatorios como la contaminación ambiental, la edad y los alimentos ricos en nitratos, pueden también aumentarlos. ^{165, 167, 168, 169}

1.5.3.4.2. Factores que disminuyen el valor de la FeNO

El ejercicio físico^{179,180} o la espiración forzada^{181,182} pueden reducir transitoriamente la FeNO, de ahí la importancia de realizar su determinación antes de cualquier otra técnica, como la espirometría.

1.5.3.4.3. Utilidad clínica del valor de la FeNO

La determinación de la FeNO es utilizada por el clínico para el diagnóstico de asma, predecir exacerbaciones y ajustar un tratamiento corticoideo óptimo.

Los niveles de FeNO están elevados en pacientes con asma alérgica, en comparación con controles sanos, en especial cuando el asma no está controlada, y se reducen mediante tratamiento con corticoides inhalados. Se sabe que sus valores comienzan a elevarse antes de las exacerbaciones y se mantienen elevados durante ellas. ^{183, 184,185}

El valor de la FeNO puede ayudar también a tomar decisiones sobre el ajuste de las dosis de corticoides en el tratamiento del asma. Según Álvarez Caro et al¹⁷⁶, (Tabla 6) valores de la FeNO de 5-25 ppb son considerados normales o expresan ausencia de inflamación eosinofílica. Valores intermedios (25-35 ppb) en personas que no se están recibiendo tratamiento antiinflamatorio, pueden indicar la necesidad de instaurarlo, sobre todo si existen síntomas. Si están recibiendo tratamiento con corticoides inhalados puede revelar dosis insuficiente, incumplimiento o mala técnica. Finalmente, valores superiores a 35 ppb si existen síntomas, pueden significar inflamación no controlada por dosis insuficiente, mala técnica de administración o recaída, exacerbación inminente o resistencia al tratamiento esteroideo. Con valores de la FeNO superiores a 35 ppb pero asintomáticos, debería mantenerse la misma dosis y no reducirla por riesgo de recaída.

1.5.3.4.4. Relación entre FeNO y sibilancias recurrentes

La relación existente entre inflamación eosinofílica y sibilancias recurrentes ha sido objeto de varios proyectos. Moeller et al¹⁸⁶, demostraron la utilidad de esta determinación en los niños preescolares con sibilancias recurrentes, reflejando que el tratamiento corticoideo reducía los niveles de la FeNO y, por tanto, la inflamación eosinofílica bronquial.

Algunos investigadores^{187,188} estudiaron este parámetro en recién nacidos sanos, apreciando que es un marcador de futuras enfermedades respiratorias recurrentes y permitiendo plantear precozmente intervenciones farmacológicas dirigidas a modificar la historia natural del asma en algunos de los fenotipos de sibilancias. En relación a esto, Chang et al¹⁸⁹ demostraron que, en los niños con sibilancias repetidas y riesgo de desarrollar asma, la FeNO realizada tempranamente podía ser un indicador de asma eosinofílica. Estas investigaciones evidencian que los signos de inflamación eosinofílica bronquial de la vía aérea pueden estar ya presentes en la primera infancia e ir progresando hasta la edad escolar.

1.5.3.4.5. Relación entre FeNO y prematuridad

Cuando la FeNO ha sido valorada como variable asociada a prematuridad y función pulmonar, no se ha apreciado ningún tipo de relación. En cambio, el peso neonatal y la función pulmonar son las variables que se asocian más estrechamente con asma.¹⁷⁴

Chang et al, en 2015, estudiaron la hiperreactividad bronquial (HRB) y la inflamación de las vías respiratorias en niños, concluyendo que la HRB se relacionaba con valores elevados de la FeNO, pero sólo en individuos atópicos. Es probable, según ellos, que la hiperreactividad estuviera ligada a inflamación atópica en lugar de a otros procesos inflamatorios debidos a la propia prematuridad.¹⁸⁹

1.5.3.4.6. Limitaciones de la FeNO

En los últimos años se han discutido las limitaciones de la FeNO como marcador predictor de asma.¹⁹⁰ Para Ferrante et al.¹⁹⁰ todavía hay desacuerdo sobre su papel como marcador del control del asma, debido a la complejidad para dilucidar la influencia de los diferentes elementos que intervienen en su determinación y la falta de homogeneidad en los grupos de población estudiados. Ninguno de los estudios llevados a cabo hasta el momento demuestra que el uso de la FeNO sea mejor que las directrices actuales de control del asma. Serían necesarios nuevos estudios dirigidos a obtener valores de referencia fiables para una mejor interpretación de sus resultados, teniendo en cuenta factores genéticos y ambientales.

2. JUSTIFICACIÓN

2. JUSTIFICACIÓN

En las últimas décadas ha aumentado el número de nacimientos prematuros y las consecuencias que conlleva: incremento de complicaciones y trastornos del desarrollo/maduración de muchos órganos/sistemas, entre ellos y muy especialmente, el aparato respiratorio.

Es de gran interés la importancia o influencia que, en las etapas precoces de la vida, tienen algunos factores de riesgo en el desarrollo posterior de problemas respiratorios persistentes/crónicos como el asma. En el caso de niños pretérminos, estos factores multiplicarían -probablemente- su efecto nocivo.

Existe gran cantidad de información sobre el papel de estos factores en los RN a término y en los grandes pretérminos, pero es relativamente escaso el conocimiento de lo que ocurre en los pretérminos moderados y tardíos. Según lo estudiado hasta el momento, la asociación entre riesgo de asma en la primera infancia y prematuridad, con o sin bajo peso al nacimiento, es clara, pero en relación a este tema de nuevo volvemos a comprobar que la mayor parte de los estudios sobre morbilidad respiratoria tardía se centran en prematuros extremos, siendo muy poco lo que se conoce sobre lo que ocurre en prematuros tardíos o moderados.

Del mismo modo, se precisan más estudios para analizar el peso que ejercen algunos factores no concluyentes (uso de antibióticos, corioamnionitis, tabaquismo, asma paterno...), sobre la morbilidad respiratoria tardía y el asma tanto en RN a término como en prematuros, pero más todavía en este grupo de pretérminos, habitualmente poco explorado.

Los factores ambientales y alérgicos han sido los más estudiados en relación con el asma, pero también representan un papel importante las infecciones virales y la atopia. Se refiere un menor riesgo de atopia por la exposición a un microbioma diverso en la primera infancia, (más diverso en los niños que no han usado antibióticos y en los nacidos a término). Factores postnatales como el tabaquismo materno, el número de hermanos, la

Justificación

asistencia a guardería, la ausencia de lactancia materna y el sexo masculino, también se han relacionado con el desarrollo de morbilidad respiratoria durante los primeros años de vida. Sin embargo, existen pocos trabajos que estudien su frecuencia y significación en prematuros entre 32-35 semanas de gestación sin patología perinatal significativa.

Todo ello hizo que nos planteáramos este estudio intentando responder a la pregunta sobre si el comportamiento de los niños prematuros moderados y tardíos podría ser similar al de los pretérminos más inmaduros, o aproximarse más al de los niños a término, y si los factores de riesgo para desarrollar asma o patología pulmonar tardía serían los mismos que los que inciden sobre los otros dos grupos. Si pudiéramos conocer estos factores de riesgo (prenatales, perinatales y postnatales) de morbilidad respiratoria tardía (sibilancias recurrentes y asma) en los primeros años de vida en este grupo de pretérminos, se podrían plantear intervenciones precoces para evitarlos o minimizarlos, y adoptar medidas para su mejor seguimiento y control.

3. HIPÓTESIS DE TRABAJO

3. HIPÓTESIS DE TRABAJO.

Determinadas variables socio-ambientales, demográficas y antecedentes familiares y personales pueden explicar la mayor morbilidad respiratoria precoz y tardía en los recién nacidos, fundamentalmente en los pretérminos.

Dada la relación existente entre EG y madurez pulmonar, claramente demostrada en niños de muy baja edad gestacional (entre 24 a 32 semanas), cabe suponer que los nacidos entre la semana 32 y 35 de gestación, deberían tener mayor morbilidad respiratoria que los recién nacidos a término.

4. OBJETIVOS

4. OBJETIVOS

4.1. OBJETIVO PRINCIPAL

1. Determinar la morbilidad respiratoria, desde el nacimiento hasta los 8 años de edad, en una cohorte de recién nacidos pretérminos moderados y tardíos, con una EG entre 32 semanas + 1 día y 35 semanas + 0 días, nacidos en el Hospital Clínico Universitario de Valencia, entre octubre de 2006 y abril de 2008.
2. Comparar la morbilidad respiratoria de este grupo de niños con la de los nacidos a término, desde el nacimiento hasta la edad escolar de 8 años.

4.2. OBJETIVOS SECUNDARIOS

En la cohorte de pretérminos moderados y tardíos:

1. Determinar los factores de riesgo y los factores protectores para el desarrollo de síntomas recurrentes de afectación de la pequeña vía aérea, (bronquiolitis, sibilancias recurrentes y/o asma), en la etapa preescolar y escolar.
2. Estudiar la función pulmonar, basal y postbroncodilatación, mediante espirometría forzada, así como la FeNO (fracción exhalada del óxido nítrico), a la edad escolar (6 -8 años) y comparar los resultados obtenidos con los de los niños a término.
3. Comprobar si los factores de riesgo son los mismos para los niños pretérminos moderados/tardíos y los nacidos a término, tanto en la morbilidad respiratoria como en la alteración de la función pulmonar.
4. Establecer la tasa de atopia a los 36 meses de edad y a los 6-8 años, las diferencias existentes entre el grupo de RN pretérminos y

Objetivos

a término, así como los factores que pudieran favorecer su presentación.

5. Determinar la tasa de alergia a la edad de 6-8 años, las diferencias existentes entre el grupo de RN pretérminos y a término, los factores que pudieran favorecer su presentación así como su relación con la existencia de asma en los dos grupos.

5. MATERIAL Y MÉTODOS

5. MATERIAL Y MÉTODOS

5.1. DISEÑO Y ÁMBITO.

5.1.1. Diseño

Estudio prospectivo, epidemiológico, longitudinal, observacional, de medidas repetidas.

Se trata de un estudio comparativo y prospectivo, desde el nacimiento hasta la edad escolar, sobre la salud respiratoria de un grupo de niños nacidos prematuramente (32-35 semanas de edad gestacional) y de otro de recién nacidos a término (a partir de la semana 37 de edad gestacional).

Los datos correspondientes al periodo comprendido entre el nacimiento y los 3 años de edad fueron ya recogidos en nuestro centro (Unidad Neumología Infantil y Fibrosis Quística del Hospital Clínico Universitario Valencia), como parte de un estudio multicéntrico nacional (SAREPREM 3235)⁴⁴ en el que participamos como investigadores, y que contó con la aprobación del Comité Ético y de Investigación Clínica del Hospital Donostia, de San Sebastián, y fue realizado bajo los postulados éticos de la Declaración de Helsinki y las directrices de la Sociedad Española de Neumología Pediátrica (SENP).

Tras su finalización se planteó su prolongación con el seguimiento de los niños incluidos en nuestro centro hasta la edad de 6-8 años.

5.1.2. Ámbito

Consultas Externas de la Unidad de Neumología Infantil y Fibrosis Quística del Hospital Clínico Universitario de Valencia.

5.2. GRUPO DE ESTUDIO

Se incluyeron en el estudio todos los niños que cumplieron los criterios de inclusión y ninguno de exclusión (para los casos y controles), durante un periodo de 18 meses consecutivos, desde octubre del 2006 hasta abril 2008.

5.2.1. Casos

5.2.1.1. Criterios de inclusión:

- Recién nacidos en el Hospital Clínico de Valencia, con una edad gestacional entre 32 semanas más un día y 35 semanas más 0 días, ambas incluídas.
- Edad, en el momento de inclusión, entre uno y catorce días.

5.2.1.2. Criterios de exclusión:

- Enfermedades pulmonares crónicas: displasia broncopulmonar, fibrosis quística, neuropatías intersticiales, hipertensión pulmonar y/o discinesia ciliar primaria.
- Malformaciones congénitas de la vía aérea superior, pulmonares y/o gastrointestinales.
- Cardiopatías congénitas.
- Cromosomopatías.
- Enfermedades crónicas neurológicas, renales y/o gastrointestinales.
- Inmunodeficiencias primarias o secundarias.
- Cualquier otra enfermedad crónica que pudiera interferir con el estudio, por representar un riesgo aumentado de morbilidad respiratoria.

5.2.2. Controles

5.2.2.1. Criterios de inclusión:

- Recién nacidos a término (≥ 37 semanas de edad gestacional), nacidos en el Hospital Clínico de Valencia.
- Edad, en el momento de inclusión, entre uno y catorce días.

5.2.2.2. Criterios de exclusión:

- Enfermedades pulmonares crónicas: displasia broncopulmonar, fibrosis quística, neuropatías intersticiales, hipertensión pulmonar y/o discinesia ciliar primaria.
- Malformaciones congénitas de la vía aérea superior, pulmonares y/o gastrointestinales.
- Cardiopatías congénitas.
- Cromosomopatías.
- Enfermedades crónicas neurológicas, renales y/o gastrointestinales.
- Inmunodeficiencias primarias o secundarias.
- Cualquier otra enfermedad crónica que pueda interferir con el estudio por representar un riesgo aumentado de morbilidad respiratoria.

5.3. VARIABLES DEL ESTUDIO.

5.3.1. **Variables demográficas, socio-ambientales, antecedentes familiares y antecedentes perinatales del niño/niña.**

Se recogieron en una base de datos y a lo largo de las diferentes visitas, las variables que a continuación se enumeran (Tabla 11).

Material y métodos

Tabla 11: Variables demográficas, socio-ambientales, antecedentes familiares y antecedentes perinatales de los niños del estudio.

DEMOGRÁFICAS	SOCIO-AMBIENTALES	ANTECEDENTES FAMILIARES de primer grado	ANTECEDENTES PERSONALES
Sexo Peso al nacer Edad Gestacional Edad de la madre Edad del padre.,	Número de hermanos Presencia de cuidador Asistencia a guardería Fumadores madre/padre Hábitat urbano/rural Inmunizaciones	De alergia o asma	Complicaciones prenatales (diabetes gestacional, preeclampsia, corioamnionitis) Enfermedad neonatal Tipo y duración de lactancia Dermatitis atópica Enfermedad respiratoria (bronquiolitis, sibilancias recurrentes) Uso antibióticos en los tres primeros años de vida Alergia alimentaria (frutos secos, cacahuets, leche)

Algunas de las variables recogidas ya se relacionaban en la literatura con la morbilidad respiratoria precoz y tardía aunque, en general, han sido bien estudiadas en recién nacidos a término, pero menos en prematuros tardíos:

- Padres fumadores.
- Asma o alergia en los padres.
- Edad gestacional menor de 37 semanas
- Bajo peso al nacer.
- Sexo masculino.
- Ventilación mecánica en edad neonatal.
- No lactancia materna.
- Asistencia a guardería.
- Dermatitis atópica

- Alergia alimentaria (frutos secos, cacahuetes, leche)
- Hermanos mayores.
- Antibióticos en los tres primeros años de vida.
- Bronquiolitis o sibilancias recurrentes.

Factores como la corioamnionitis materna, cesárea, ictericia neonatal, sepsis neonatal, edad materna, uso de antibióticos, tabaquismo y asma paterno..., necesitan más estudios para confirmar dicha asociación.

5.3.2. Medidas antropométricas.

Se ha efectuado un estudio antropométrico básico. En neonatos: peso, longitud y perímetro craneal. En el resto de las edades pediátricas: peso, talla, índice de masa corporal (IMC).

El **peso** fue medido con una báscula clínica electrónica (precisión de 100 gramos). Los pacientes se pesaron en ropa interior, sin zapatos. Se utilizaron como unidades para el peso los kilogramos, con un decimal.

La **talla** fue medida en centímetros (con un decimal), utilizando un estadiómetro vertical con una regla métrica (precisión 0,1 cm). Hasta la edad de 2 años se determinó la **longitud** con un tallímetro horizontal (precisión 0,1 cm).

El **IMC** se calculó a partir del peso y la talla, en unidades de kg/m^2 .

Para poder comparar niños de diferente edad y sexo, de cada medida se calculó el z-score para la edad y sexo. Se calcularon los percentiles y la Z del peso, talla e IMC según la organización mundial de la salud (OMS) y según las tablas de Carrascosa et al.^{191,192}

Los percentiles de peso y longitud al nacimiento se determinaron según las tablas de Fenton y colaboradores.¹⁹³

5.3.3. Muestras biológicas.

En todos los niños se realizó una extracción sanguínea al final del estudio, y en algunos de ellos un aspirado de secreciones respiratorias:

- Muestra de sangre periférica para determinación de hemograma e IgE.
- Secreciones respiratorias para detección de virus respiratorio sincitial en los casos en que existió ingreso hospitalario por bronquiolitis, bronquitis sibilante u obstructiva. No se analizaron otros virus.

A propósito de la detección de VRS en secreciones respiratorias, remarcamos que los factores de riesgo considerados, en nuestro estudio, para padecerlo fueron:

- Edad cronológica inferior a 10 semanas al comienzo de la estación.
- Ausencia de lactancia materna o de duración inferior a 2 meses
- Al menos uno de los padres fumador.
- Tener al menos un hermano en edad escolar (< 14 años).
- Asistencia a guardería.
- Antecedentes familiares de sibilancias.
- Condiciones de hacinamiento en el hogar (4 personas adultas).

Para facilitar el estudio se incluyó como variable el número de factores de riesgo para contraer infección por VRS.

5.3.4. Encuesta ISAAC.

Con la finalidad de identificar los pacientes con sospecha de asma, en el grupo de prematuros de 32 a 35 semanas y en el grupo de RN a término, se utilizó el cuestionario ISAAC (*Internacional Study of Asthma and Allergies in*

Childhood), traducido al español ¹⁶¹ (Anexo 4) que fue rellenado por los padres en la última visita del estudio, cuando los niños tenían una edad de 6-8 años.

Dicho cuestionario consta de ocho preguntas sobre la salud respiratoria del niño:

1. *¿Ha tenido pitos alguna vez?*
2. *¿Ha tenido pitos en los últimos 12 meses?*
3. *¿Cuántos pitos ha tenido en los últimos 12 meses?*
4. *¿Cuántas veces se ha despertado por pitos en los últimos 12 meses?*
5. *¿Ha tenido asma?*
6. *¿Ha tenido pitos durante el ejercicio en los últimos 12 meses?*
7. *¿Ha tenido pitos en los últimos 12 meses que no le permiten decir dos palabras seguidas?*
8. *¿Ha tenido tos seca por la noche en los últimos 12 meses?*

Las preguntas 1, 2, 6, 7 y 8, analizan la prevalencia de síntomas de asma, mientras que las preguntas 3, 4 y 5 se refieren a síntomas graves de la enfermedad. En nuestro estudio se estimó la prevalencia de asma tomando como referencia las cifras obtenidas en la pregunta número 2, sibilancias en los últimos 12 meses (parámetro que mejor se correlaciona con la prevalencia de la enfermedad en los estudios de validación).¹⁹⁴

Posteriormente se compararon estos resultados con los del resto de parámetros objetivos (valor de la FeNO, espirometría, atopia) para contribuir al diagnóstico de asma.

5.3.5. Estudio de la función pulmonar (espirometría forzada y prueba de broncodilatación)

A los 6-8 años de edad, final del estudio, se efectuó a todos los niños, una espirometría forzada y prueba de broncodilatación.

El aparato utilizado fue el espirómetro Master Lab V_{5.1} (Viasys, Wuerzburg, Alemania).

Diariamente se realizó la calibración del mismo con una jeringa de 3 litros, y cada 15 días control de flujos.

Los resultados obtenidos en la espirometría fueron medidos en condiciones de temperatura y presión ambientales (ATPS). Estas condiciones denominadas BTPS (temperatura corporal [BT] y presión saturada con vapor de agua [PS]), son distintas a las presentes dentro de los pulmones, en donde el aire se encuentra a una temperatura de 37 °C y a una saturación de vapor de agua del 100%, que corresponde a 47 mmHg. Puesto que el volumen de un gas varía en relación con la temperatura y la presión, para evitar una infraestimación en las mediciones realizadas se ha aplicado un factor de corrección que convierte los valores obtenidos (ATPS) a las condiciones BTPS. La corrección se aplica tanto a los flujos como al volumen, y depende del tipo de neumotacógrafo y de la colocación de un filtro. El espirómetro utilizado dispone de medición automática de la temperatura con una buena precisión ($\pm 1\%$) y, en algunos casos, registra igualmente la presión atmosférica y la humedad relativa, lo que permite realizar de forma automática la corrección a condiciones BTPS.

Las espirometrías se realizaron con el paciente sentado, erguido y con la barbilla elevada. Se utilizaron pinzas de oclusión nasal. El niño realiza una inspiración máxima (rápida pero no forzada, hasta la capacidad pulmonar total) y posteriormente efectúa una espiración forzada, máxima, hasta el vaciamiento pulmonar para alcanzar el volumen residual. Para incentivar a los niños se han utilizado, además del lenguaje corporal, programas de animación para alcanzar el pico flujo espiratorio, (con animación de soplar fuerte para poder apagar

velas) y prolongar la maniobra para alcanzar el volumen residual (juego de bolos). Las variables espirométricas recogidas han sido FVC, FEV1, FEV 0,5; FEV 0,75, flujo espiratorio forzado entre el 25%, 50% y 75% de la FVC (FEF25, FEF50, FEF75 y MEF25-75).

Para controlar la calidad de la espirometría forzada se inspeccionaron todas las curvas flujo-volumen realizadas. El inicio de la prueba se calculó por el VBE (*backward extrapolated volume*) menor de 80 ml, o menor del 12,5% de la FVC. Si no cumplía estas condiciones, aunque no se rechazaba la prueba, se volvía a repetir la curva. El final de la prueba se estableció como referencia al punto donde cesa el flujo. Si el cese se producía a >10% del pico de flujo espiratorio (PEF), se clasificaba la maniobra como de finalización prematura. No se excluían, pero no se tenían en cuenta para valorar el FVC, ni los diferentes flujos espiratorios forzados (FEF).

En relación a la repetibilidad de las maniobras, se ha intentado siempre obtener -al menos- dos pruebas aceptables, con una diferencia entre el FVC y FEV1 menor del 10%, ó de 0,1 litro entre las mismas. Se han utilizado los valores de capacidad vital forzada y de volumen espiratorio forzado más elevados.

Tras efectuar la espirometría forzada basal, se realizó una prueba broncodilatadora con el fin de estudiar la reversibilidad de la obstrucción al flujo aéreo intrapulmonar. Consiste en la repetición de la maniobra tras la administración de 400 mcg de salbutamol inhalado con cámara espaciadora.

Los datos obtenidos se compararon con los valores de referencia espirométricos obtenidos en niños españoles preescolares sanos entre dos y siete años, y se representan en porcentaje respecto del teórico. Se ha considerado como prueba broncodilatadora anormal el incremento del FEV1 sobre el valor teórico igual o superior al 9%, y como resultado positivo, el incremento del FEV1 sobre el valor basal igual o superior al 12%.

5.3.6. Determinación de la fracción exhalada de óxido nítrico (FeNO)

Se ha utilizado el método electroquímico (método on-line, NIOX MINO®, Aerocrine Suecia), con un medidor portátil. Se indica al paciente que realice una espiración máxima. A continuación, a través de la boquilla del aparato, se le pide que realice una inspiración hasta la capacidad pulmonar total y, seguidamente, una maniobra espiratoria, exhalando el aire inspirado a través del propio dispositivo, durante -al menos- 10 segundos y a un flujo continuo. El sonido que emite el dispositivo y la visualización a través de un espejo en el que se refleja la pantalla del mismo, donde aparece una nube que sube o baja según el flujo de la espiración, ayudan a la correcta realización de la maniobra. El resultado numérico de la determinación de óxido nítrico exhalado tarda unos 2 minutos en aparecer en la pantalla y se expresa en PPB.

La medida de la FeNO se correlaciona con el grado de inflamación eosinofílica bronquial en el niño. Estudios poblacionales han establecido puntos de corte bastante similares a los propuestos por la American Thoracic Society (ATS): alto > 35 ppb en menores de 12 años; bajo < 20 ppb en menores de 12 años; rangos intermedios 25-35 ppb en menores de 12 años. GEMA^{4.0},¹⁹⁵

5.3.7. Definición de asma.

El diagnóstico de asma en los niños estudiados se efectuó en base a criterios clínicos (presencia de síntomas broncoobstructivos (tos, sibilancias o/y disnea) persistentes o recurrentes (recogidos en las sucesivas visitas efectuadas, fundamentalmente en la última), con necesidad de terapia broncodilatadora y buena respuesta a la misma, junto a una respuesta afirmativa a la pregunta del ISAAC: ¿Ha tenido pitos en los últimos 12 meses?¹⁹⁶

Junto a ello se valoró positivamente, aunque no fue exigible para el diagnóstico, la existencia de valores de la FeNO superiores a 20 ppb¹⁹⁵, de un patrón obstructivo en la espirometría, de una prueba broncodilatadora positiva y de atopía.¹⁹⁵

5.3.8. Pruebas cutáneas de alergia.

En la visita realizada a los 6-8 años de edad (ver el protocolo del estudio referido más adelante), se llevó a cabo en todos los niños una evaluación de la sensibilización cutánea a neuroalérgenos. La prueba se efectuó en la superficie anterior del antebrazo, previa limpieza de la piel con alcohol. Los niños no debían haber recibido tratamiento con antihistamínicos ni glucocorticoides en los días previos a la realización de la prueba.

Con un rotulador se marcan y numeran los puntos en los que se han realizado las pruebas, manteniendo un espacio mínimo de al menos, 2 cm, para impedir la coalescencia de las reacciones positivas. A continuación, se deposita una gota de los diferentes extractos alérgenos, y con una lanceta (punta de 1 mm), se realiza una punción de la epidermis a través de la gota presionando perpendicularmente durante un segundo, con un ángulo de 90°.

Se han utilizado como alérgenos:

- *Dermatophagoides pteronyssinus*.
- *Dermatophagoides farinae*.
- Epitelio de perro.
- Epitelio de gato.
- *Alternaria*.
- *Cladosporium*.
- *Aspergillus spp.*
- *Penicillium*.
- *Mucor*.
- *Plátano orientalis*.
- *Olea*.
- *Gramineas Polen III*.
- *Gramineas Polen IV*.
- *Cynodon dactylon*.
- *Artemisa vulgaris*.
- *Parietaria judaica*.
- *Cupressus sempervirens*.
- *Cupressus arizonica*.

Material y métodos

Con un papel absorbente se retira la solución sobrante un minuto más tarde. Se realiza una prueba con solución de histamina (10 mg/ml) como control positivo, y como control negativo se utiliza solución glicerosalina. Se toma en cuenta el tamaño de la pápula obtenida 15-20 minutos después de la inoculación, utilizando una regla de medición para tests cutáneos. El resultado se considera positivo cuando el diámetro de la pápula es mayor de 3 mm respecto al control con diluyente sólo, o bien si es igual o mayor al obtenido con histamina.

5.3.9. Encuesta de calidad de vida.

Los avances en el tratamiento de algunas enfermedades o problemas de salud, como la prematuridad extrema, han logrado incrementar llamativamente la supervivencia de estos niños en los últimos años. Sin embargo, en muchos casos, la mayor supervivencia se acompaña de costes importantes para el paciente en términos de dolor, sufrimiento, dependencia individual y familiar. Por ello, una de las preocupaciones de los investigadores y de los clínicos, es el grado con el que la propia patología y/o los tratamientos aplicados pueden comprometer la calidad de vida relacionada con la salud, en estos niños.

Existen muy pocos cuestionarios de calidad de vida dirigidos a padres de lactantes y preescolares. Uno de ellos es el *Preschool Children's Quality of Life Questionnaire* (TAPQOL) del que, recientemente, se ha obtenido la versión española equivalente para niños de 3 meses a 5 años de edad.¹⁹⁶

Este cuestionario recoge, además de aspectos físicos de la calidad de vida del niño, algunas características de bienestar individual, principalmente sociales, emocionales y conductuales, que podrían pasar desapercibidos en una entrevista clínica rutinaria.

En nuestro estudio desde la segunda visita (a los 6 meses de edad) hasta la última (6-8 años), ambas incluídas, se entregó el cuestionario de calidad de vida (TAPQOL) (Anexo 2) a las madres, padres, o personas

responsables del niño, que debía complementarlo antes de entrar a la consulta. Posteriormente, las respuestas fueron introducidas en la base de datos.¹⁹⁶

La versión española del cuestionario TAPQOL, usada en nuestro estudio, es un instrumento multidimensional que contiene 43 preguntas que cubren 12 subdimensiones incluídas en cuatro grandes áreas: funcionamiento físico, social, cognitivo y emocional. Cada escala del instrumento se computa de forma separada obteniendo como resultado un perfil, ya que no es posible obtener una única puntuación total. La mayoría de los *ítems* consisten en dos subpreguntas: la primera recoge la existencia de un síntoma, problema o limitación, y la segunda la reacción del niño ante el mencionado problema o limitación.

Para analizar los resultados obtenidos se creó una base de datos, donde los *ítems* fueron etiquetados y puntuados para poder realizar así el cálculo de las puntuaciones alcanzadas en cada escala. Posteriormente, se llevó a cabo una transformación lineal a una escala entre 0 y 100, donde la puntuación más alta indicaba una peor calidad de vida.

5.4. PROTOCOLO DE ESTUDIO.

Durante el periodo de inclusión, desde el 1 de octubre del 2006 hasta el 30 de abril del 2008, se revisaron diariamente los nacimientos de todos los niños hospitalizados en la Unidad de Neonatología con una edad gestacional comprendida entre la semana 32 + 1 día y la 35 + 0 días para los casos, y de los ingresados en la Sala de Maternidad, con más de 37 semanas de EG para los controles.

En todos los casos que cumplían los criterios de inclusión se solicitó a los padres y/o tutores la firma del consentimiento informado (Anexo 3), tanto para la inclusión de los niños en el estudio como para la utilización posterior de los datos, de acuerdo con las normas legales vigentes.

Material y métodos

La información sobre el estudio y la solicitud de la firma para la inclusión de cada niño/a se realizó en las primeras dos semanas de vida y, siempre, antes del alta hospitalaria de la Unidad de Neonatología o de Maternidad.

La primera etapa del estudio consistió en un seguimiento semestral de los pacientes y controles incluidos en el estudio hasta los 3 años de edad. Posteriormente se realizó el seguimiento de todos los casos y controles hasta la edad de 6-8 años.

Las visitas (V) efectuadas en todo este tiempo han sido:

V0 (0-4 semanas)

V1 (6 meses)

V2 (12 meses)

V3 (18 meses)

V4 (24 meses)

V5 (30 meses)

V6 (3 años)

V7 (6-8 años).

Visita 0 (realizada entre 0-4 semanas de edad). Se efectuó la inclusión de los pacientes y controles en el estudio, entre las 2 y 4 semanas de vida. Se dió a los padres un cuestionario que recogió antecedentes perinatales y familiares, así como de la historia neonatal; se exploró al niño.

V1 (Efectuada a los 6 meses de edad). Incluyó el cuestionario de calidad de vida (TAPQOL) que completaron los padres, así como una exploración clínica y recogida de los datos de la historia clínica (síntomas y procesos respiratorios presentados, tratamientos recibidos, repercusión personal y familiar, hábitat familiar, hábito tabáquico, asistencia al colegio/guardería, tipo de lactancia e inmunizaciones).

V2 (a los 12 meses de edad). Incluyó el cuestionario de calidad de vida (TAPQOL) completado por los padres, una exploración clínica y la recogida de datos de la historia clínica ya comentados.

V3 (a los 18 meses). Idéntica a V2.

V4 (a los 24 meses). Idéntica a V3.

V5 (30 meses de edad). Idéntica a V4.

V6 (3 años de edad). Como en visitas previas.

V7 (6-8 años).

- Cuestionario de calidad de vida (TAPQOL) a los padres, exploración clínica y recogida de datos de la historia clínica (síntomas respiratorios, patología respiratoria presentada, tratamiento recibido, repercusión personal y familiar, hábitat familiar, atopia, hábito tabáquico padres, asistencia a colegio e inmunizaciones).
- Estudio de la función pulmonar mediante espirometría forzada y test de broncodilatación. Determinación de la fracción exhalada de óxido nítrico (FeNO). Obtención de una muestra de sangre para hemograma e IgE. Valoración de la sensibilización cutánea (prick test) a inmuoalérgenos.

Todos los datos de las visitas fueron recogidos de forma prospectiva, en una base de datos.

5.5. ANÁLISIS ESTADÍSTICO.

El análisis estadístico de este trabajo se compone de dos partes diferenciadas:

- La primera de ellas constituye inicialmente un **análisis descriptivo** de las variables prenatales, neonatales y postnatales: demográficas, socio-ambientales, antecedentes familiares, antecedentes perinatales del niño/niña y morbilidad respiratoria precoz y tardía.

Material y métodos

Posteriormente se realiza un **análisis bivariante** entre algunas de las variables estudiadas.

- La segunda parte comprende un **análisis multivariante** de las variables clínicas que han resultado estadísticamente más significativas con las variables de morbilidad respiratoria tardía, con el fin de detectar asociaciones contempladas o no en nuestras hipótesis previas y estimar un valor más real del riesgo de desarrollar asma en los niños nacidos prematuramente, en concreto en los prematuros entre la 32 y 35 semana de EG.

Los **cálculos estadísticos** se realizaron con el programa SPSS para Windows versión 21.

En el **análisis de asociación simple** de cada variable, las cualitativas se analizaron mediante tablas de frecuencias. En estas tablas se valora el número de respuestas (frecuencia) a cada opción y el porcentaje que representan (porcentaje válido). Para las variables cuantitativas se han obtenido los estadísticos descriptivos: número de respuestas (N), valores mínimo y máximo, media y desviación típica.

En el **análisis bivariante**, para establecer la asociación entre dos variables cuantitativas se ha usado los coeficientes de correlación de Pearson, que mide la intensidad de la relación lineal entre las dos variables cuantitativas estudiadas.

La asociación entre dos variables cualitativas se ha analizado mediante el estadístico Chi cuadrado, y la significación estadística entre variables cualitativas y cuantitativas con más de dos categorías, se ha estudiado mediante la prueba ANOVA.

Se han considerado resultados estadísticamente significativos para $p < 0,05$.

Finalmente, en el **análisis multivariante** se ha establecido la asociación entre todas las variables consideradas que podrían comportarse como factor de riesgo o protector para bronquiolitis y asma. Se ha utilizado como medida de

asociación la Odds Ratio (OR), que es la medida básica de los estudios de casos y control, con un intervalo de confianza (IC) del 95%.

5.6. ASPECTOS ÉTICOS.

El estudio fue aprobado por el Comité de Ética del Hospital Clínico Universitario de Valencia. Todos los padres firmaron el consentimiento informado por escrito (Anexo 3).

6. RESULTADOS

6. RESULTADOS

6.1. ANÁLISIS DESCRIPTIVO DE ASOCIACIÓN SIMPLE.

6.1.1. Datos de participación.

Fueron incluidos en el estudio 232 sujetos: 116 (50%) RNPT y 116 (50%) RNAT. Del total, 143 (61,6%) fueron niños y 89 (38,4%) niñas. Tabla 12.

Tabla 12: Número de niños RN pretérmino y RN a término.

	Número (N)	Sexo	
		Femenino	Masculino
Pretérmino	116	44 (37,9%)	72 (62,1%)
A término	116	45 (38,8%)	71 (61,2%)
Total	232	89 (38,4%)	143 (61,6%)

La etnia de los niños incluidos fue: caucásica (93,1%), gitana (3,4%), árabe (1,7%), china (0,4%) y otros (1,3%). Tabla 13.

En los RNPT la etnia fue caucásica en 88,8%, gitana en 4,3%, árabe 3,4%, china 0,9% y otros 2,6%. En los RN a término fue caucásica en el 97,4% y gitana en el 2,6%. Tabla 13. No hubo significación estadística para el conjunto. Sí para la etnia caucásica (**p: 0,04**).

Tabla 13: Etnia.

	Etnia				
	Caucásica	Gitana	Árabe	China	Otras
Pretérmino	103 (88,8%)	5 (4,3%)	4 (3,4%)	1 (0,9%)	3 (2,6%)
A término	113 (97,4%)	3 (2,6%)			
Total	216 (93,1%)	8 (3,4%)	4 (1,7%)	1 (0,4%)	3 (1,3%)

Resultados

6.1.2. Datos prenatales.

6.1.2.1. Características de la madre.

La edad media de las madres del estudio fue de 32,5 años, con un rango de 19 a 44 años y desviación típica (DT) de 4,3 años. Tabla 14. No hubo diferencias significativas entre las edades de las madres de los RNPT (Media de 32,2 años; rango de 23 a 42 años y DT de 4,2 años) y la de los RNAT (32,7 años de media, rango de 19 a 44 años y DT de 4,5 años).

Tabla 14: Edad de la madre.

	Edad de la madre (años).				
	N	Mínimo	Máximo	Media	DT
Pretérmino	116	23,0	42,0	32,2	4,2
A término	116	19,0	44,0	32,7	4,5
Total	232	19,0	44,0	32,5	4,3

No hubo diferencias significativas entre ambos grupos, en el número de **madres fumadoras** durante el embarazo: [30,2% (N 35) de las madres de los RNPT y 40,5% (N 47) de las de los RN a término]. Tabla 15.

Tabla 15: Fumadora durante el embarazo.

	Número (N)	Fumadora		Desconocido
		Si	No	Desconocido
Pretérmino	116	35 (30,2%)	65 (56%)	16 (13,8%)
A término	116	47 (40,5%)	53 (45,7%)	16 (13,8%)
Total	232	82 (35,3%)	118 (50,9%)	32 (13,8%)

El 17,7% (N 41) del número total de **madres** eran **alérgicas**, sin diferencias significativas entre los dos grupos: 17,2% (N 20) en los RNPT y 18,1% (N 21) en los RN a término. Tabla 16.

Tabla 16: Alergia materna.

	Número (N)	Alergia Materna	
		Si	No
Pretérmino	116	20(17,2%)	96 (82,8%)
A término	116	21(18,1%)	95(81,9%)
Total	232	41(17,7%)	191(82,3%)

Tampoco hubo significación entre los porcentajes de **madres asmáticas**. Sobre un total de 11,6% (N 27) de madres con asma, 7,8% (N 9) eran madres de RNPT y 15,5% (N 18) de RN a término. Tabla 17.

Tabla 17: Asma en la madre.

	Número (N)	Asma en la madre	
		Si	No
Pretérmino	116	9 (7,8%)	107 (92,2%)
A término	116	18 (15,5%)	98 (84,5%)
Total	232	27 (11,6%)	205 (88,4%)

6.1.2.2. Características del padre.

El 36,2% (N 84) de los **padres** fueron **fumadores** durante el embarazo, pero tampoco hubo diferencias entre ambos grupos: 31,9% (N 37) entre los RNPT y 40,5% (N 47) entre los RN a término. Tabla 18.

Resultados

Tabla 18: Padre fumador durante el embarazo.

	Número (N)	Padre fumador	
		Si	No
Pretérmino	116	37 (31,9%)	79 (68,1%)
A término	116	47 (40,5%)	69 (59,5%)
Total	232	84 (36,2%)	148 (63,8%)

El 12,1% (N 28) de los **padres** eran **alérgicos**: 6% (N 7) de los RNPT y 18,1% (N 21) de los RN a término [diferencia estadísticamente significativa (**p: 0.005**)]. Tabla 19.

Tabla 19: Alergia en el padre.

	Número (N)	Alergia en padre	
		Si	No
Pretérmino	116	7 (6%)	109 (94%)
A término	116	21 (18,1%)	95 (81,9%)
Total	232	28 (12,1%)	204 (87,9%)

El 6% (N 14) de los **padres** eran **asmáticos**: 1,7% (N 2) de los RNPT y 10,3% (N 12) de los RN a término, con diferencias significativas (**p: 0.006**). Tabla 20.

Tabla 20: Asma en el padre.

	Número (N)	Asma en el padre	
		Si	No
Pretérmino	116	2 (1,7%)	114 (98,3%)
A término	116	12 (10,3%)	104 (89,7%)
Total	232	14 (6%)	218 (94%)

6.1.2.3. Antecedentes familiares de alergia/asma.

Aunque el 27,1% (N 63) del total de los niños estudiados tenía **antecedentes familiares de alergia**, no existieron diferencias entre los grupos de RNPT y RNAT (23,3% (N 27) y 31% (N 36) respectivamente. Tabla 21.

Tabla 21: Antecedentes familiares de alergia.

	Número (N)	Antecedentes familiares de alergia.	
		Si	No
Pretérmino	116	27 (23,3%)	89 (69%)
A término	116	36 (31%)	80 (69%)
Total	232	63 (27,1%)	169 (72,8%)

El 20,7% (N 48) de los familiares eran alérgicos a pólenes ambientales y el 6,5% (N 15) a alimentos. Tabla 22. Estos porcentajes fueron del 13,8% (N 16) y del 9,5% (N 11) respectivamente, para los familiares de los RNPT; y del 27,6% (N 32) y 3,4% (N 4) en los familiares de los RN a término. Con significación estadística ($p < 0,001$). Tabla 22

Tabla 22: Alergia familiar a pólenes o alimentos.

	Número (N)	Alergia de los familiares a pólenes o alimentos.	
		Pólenes	Alimentos
Pretérmino	116	16 (13,8%)	11 (9,5%)
A término	116	32 (27,6%)	4 (3,4%)
Total	232	48 (20,7%)	15 (6,5%)

Resultados

El 16,4% (N 38) del total tenían **antecedentes familiares de asma**: 9,5% (N 11) de los RNPT y 23,3% (N 27) de los RN a término, con diferencias estadísticamente significativas (**p: 0.005**). Tabla 23.

Tabla 23: Antecedentes familiares de asma.

	Número (N)	Antecedentes familiares de asma	
		Si	No
Pretérmino	116	11 (9,5%)	105 (90,5%)
A término	116	27 (23,3%)	89 (76,7%)
Total	232	38 (16,4%)	194 (83,6%)

6.1.2.4. Datos del embarazo

De los 232 niños estudiados, 45 (19,4%) procedían de un embarazo por fecundación *in vitro* (FIV): 39 (33,6%) de los cuales correspondían a RNPT y 6 (5,2%) a RN a término, diferencias con significación estadística (**p<0.001**). Tabla 24.

Tabla 24: FIV

	Número (N)	FIV	
		Si	No
Pretérmino	116	39 (33,6%)	77 (66,4%)
A término	116	6 (5,2%)	110 (94,8%)
Total	232	45 (19,4%)	187 (80,6%)

Del total, hubo 40 **embarazos gemelares** (17,2%) y 6 (2,6%) de **trillizos**. Todos correspondieron a RNPT, por lo que las diferencias fueron significativas (**p<0.001**) Ningún RN a término procedía de un embarazo gemelar, ni de trillizos. Tabla 25.

Tabla 25: Embarazo múltiple.

	Número (N)	Embarazo múltiple		
		Gemelos Si	Gemelos No	Trillizos
Pretérmino	116	40 (34,5%)	70 (60,3%)	6 (5,2%)
A término	116		116 (100%)	
Total	232	40 (17,2%)	186 (80,2%)	6 (2,6%)

Del número total de madres del estudio la **diabetes gestacional**, la **preeclampsia** y la **corioamnionitis** estuvieron presentes en N 21 (9,1%), 22 (10,8%) y 5 (2,2%), respectivamente. En el grupo de madres de RNPT la diabetes gestacional, la preeclampsia y la corioamnionitis afectaron a N 18 (15,5%), N 19 (8,2%) y N 5 (4,3%) respectivamente, y en el de madres de los RN a término estas enfermedades se dieron en N 3 (2,6%), N 3 (2,6%) y N 0 (0%) respectivamente. Tabla 26. Para todas ellas hubo significación estadística (**p: 0,001**, **p: 0,002** y **p: 0,024**, respectivamente).

Tabla 26: Patología gestacional.

	Número (N)	Diabetes gestacional	Preeclampsia	Corioamnionitis
Pretérmino	116	18 (15,5%)	19 (8,2%)	5 (4,3%)
A término	116	3 (2,6%)	3 (2,6%)	0
Total	232	21 (9,1%)	22 (10,8%)	5 (2,2%)

6.1.2.5. Datos del parto.

Del total de niños, fueron partos vaginales el 58,6%, vaginal instrumentado el 10,3% y cesáreas el 31%. Tabla 27.

En el grupo de niños RNPT, esto ocurrió en N 42 (36,2%), N 2 (1,7%) y N 72 (62,1%) respectivamente. Tabla 27.

Resultados

En el grupo de RN a término, los partos fueron vaginales (N 94, 81%), o vaginal instrumentado (N 22, 19,0%), con diferencias significativas respecto a los RNPT ($p<0.001$). Tabla 27.

Tabla 27: Tipo de parto.

	Número (N)	Tipo de parto		
		Vaginal	Cesárea	Vaginal instrumentado
Pretérmino	116	42 (36,2%)	72 (62,1%)	2 (1,7%)
A término	116	94 (81%)	0	22 (19,0%)
Total	232	136 (58,6%)	72 (31%)	24 (10,3%)

La **EG media** del grupo de RNPT fue de 33 semanas y 6 días (mínimo de 32 y máximo 35 semanas) con una DT de 1,1. En el grupo de los RN a término fue de 40 semanas y 1 días (mínimo de 37 y máximo 42 semanas y 4 días) con una DT de 1. Tabla 28.

Tabla 28: Edad gestacional.

	Edad gestacional (semanas)				
	N	Mínimo	Máximo	Media	Desv. típ.
Pretérmino	116	32	35	33,6	1,1
A término	116	37	42,4	40,1	1
Total	232	32	42,4	37	3,2

En el total de niños del estudio el valor medio del **Apgar** al minuto/5 minutos de vida fue de 9/10 (mínimo de 2/7 y máximo de 10/10) con una DT de 1,2/0,4. En el grupo de los RNPT este valor fue de 9/10 (mínimo de 4/8 y máximo de 10/10) con una DT de 1/0,2. La misma valoración 9/10 se dió en el

grupo de los RN a término (mínimo de 2/7 y máximo de 10/10) con una DT de 1,2/0,5. Tabla 29. No hubo significación estadística.

Tabla 29: Apgar al minuto y a los cinco minutos.

	Apgar 1 minuto/5 minutos				
	N	Mínimo	Máximo	Media	Desv. típ.
Pretérmino	116	4/8	10/10	9/10	1/0,2
A término	116	2/7	10/10	9/10	1,2/0,5
Total	232	2/7	10/10	9/10	1,2/0,4

En el conjunto total de niños del estudio el **mes de nacimiento** fue variado, dándose el mayor porcentaje (15,9%) en el mes de abril, seguido por los meses de enero y marzo con un 12,9%. Los meses con menor porcentaje de nacimientos fueron agosto (0,9%) y junio (2,2 %). Los niños RNPT, nacieron mayoritariamente en los meses de abril, enero y octubre (14,7%, 12,9% y 11,2% respectivamente), con el menor número en agosto y septiembre (1,7% y 2,6% respectivamente).

En los RN a término los meses con mayor número fueron abril, marzo y enero (17,2%, 16,4% y 12,9% respectivamente) y los de menor número mayo, julio y septiembre (2,6%, 5,2% y 5,2% respectivamente).

6.1.3. Datos perinatales

6.1.3.1. Datos antropométricos neonatales.

El **peso medio al nacimiento** en el grupo de RNPT fue de 1941,65 gramos (rango de 1119 a 3125 gramos), con una DT de 383,83. En el de RN a término esta media fue de 3377,38 gramos (rango de 2620 a 4500 gramos) y DT de 405,29. Hubo significación estadística (**p<0,001**). Tabla 30.

Resultados

Tabla 30: Peso nacimiento.

	Peso nacimiento (gramos)				
	N	Mínimo	Máximo	Media	Desv. típ.
Pretérmino	116	1119,00	3125,00	1941,65	383,83
A término	116	2620,00	4500,00	3377,38	405,29
Total	232	1119	4500	2659,52	820,17

En los RNPT, 19,8 % tenían un peso al nacimiento en el percentil cincuenta (p50), 9,5 % en el p3 y 1,7 % en el p97, mientras que en los RN a término, 14,7 % tenían un peso al nacimiento en el percentil cincuenta (p50), ninguno en el p3% y 8,6% en el p97; estas diferencias son significativas (**p<0.001**). Tabla 31.

Tabla 31: Percentil de peso al nacimiento.

	Número (N)	Percentil peso nacimiento		
		P3	P50	P97
Pretérmino	116	11 (9,5%)	23 (19,8%)	2 (1,7%)
A término	116	(0%)	17 (14,7%)	10 (8,6%)
Total	232	11 (4,7%)	40 (17,2%)	12 (5,2%)

En el conjunto de niños del estudio, 46,6 % (N 108) tuvieron bajo peso, correspondiendo al 93,1% (N 108) de los RNPT y a ninguno de los RN a término, con diferencias significativas (**p<0.001**).

6.1.3.2. Enfermedad neonatal.

Del total de niños del estudio presentaron **ictericia** 16,8%, **sepsis** 0,4% y requirieron **oxigenoterapia** 15,5%, con una FiO2 media de 0,23.

De los RNPT, 30,2% presentaron ictericia, 0,9% sepsis y 28,4% necesitaron oxigenoterapia con una FiO2 media de 0,23. Esto ocurrió en el 3,4%, 0% y 2,6%, respectivamente de los RN a término con una FiO2 media de 0,22. Las diferencias fueron significativas (**p<0.001**), excepto para la sepsis. Tabla 32.

Tabla 32: Enfermedad neonatal.

	Número (N)	Ictericia	Sepsis	Oxigenoterapia/ FiO2 media
Pretérmino	116	35 (30,2%)	1 (0,9%)	33 (28,4%)/0,23
A término	116	4 (3,4%)	(0%)	3 (2,6%)/0,22
Total	232	39 (16,8%)	1 (0,4%)	36 (15,5%)/0,23

Haremos mención especial a la oxigenoterapia. Un 28,4% de los RNPT frente al 2,6% de los RN a término precisaron oxígeno durante los primeros días de vida, con un máximo de aplicación de 7 días en el 8,6% de los RNPT. El 10,4% de los RNPT necesitaron oxígeno suplementario durante más de una semana, siendo 15 días el período máximo alcanzado. El 2,6% de los RN a término que recibió oxigenoterapia la requirió un máximo de dos días.

Presentó **enfermedad respiratoria** el 15,5 % del total de niños del estudio, 28,4% de los RNPT (enfermedad de membrana hialina 14,7 %, taquipnea transitoria 11,2 %, neumotórax 1,7 % y neumonía 0,9 %) y sólo 2,6% de los RN a término, con diferencias significativas (**p<0.001**). Sólo tres RN a término presentaron problemas respiratorios, debidos a taquipnea transitoria. Tabla 33.

Resultados

Tabla 33: Enfermedad respiratoria.

	Enfermedad respiratoria					
	N	No	Taquipnea transitoria	Neumonía	Membrana Hialina	Neumotórax
Pretérmino	116	83 (71,6%)	13 (11,2%)	1 (0,9%)	17 (14,7%)	2 (1,7%)
A término	116	113 (97,4%)	3 (2,6%)			
Total	232	196 (84,5%)	16 (6,9%)	1 (0,4%)	17(7,3%)	2 (0,9%)

Ninguno de los RN a término necesitó **ventilación mecánica invasiva** (intubación), que sí precisaron 19,8% de los RNPT, lo que es una diferencia estadísticamente significativa (**p<0.001**) (Tabla 34). Los RNPT que requirieron intubación lo hicieron durante un mínimo de dos días (3,4%) y un máximo de doce (0,9%), manteniéndola durante cinco y siete días el 3,4%.

Ninguno de los 232 niños del estudio precisó ventilación de alta frecuencia (VAFO), ni óxido nítrico.

Tabla 34: Ventilación mecánica invasiva.

	Número (N)	Ventilación mecánica invasiva (intubación)	
		Si	No
Pretérmino	116	23 (19,8%)	93 (80,2%)
A término	116	(0%)	116 (100%)
Total	232	23 (9,9%)	209 (90,1%)

Ninguno de los RN a término precisó **ventilación mecánica no invasiva** [presión positiva continua en la vía aérea (CPAP)], que sí necesitaron 23,3% de los RNPT, (Diferencia significativa: p<0.001) (Tabla 35), requiriéndola durante

un mínimo de dos días (1,7%) y un máximo de diez (4,3%). La mayoría de niños (6,9%), la mantuvo durante siete días.

Tabla 35: Ventilación mecánica no invasiva (CPAP).

	Número (N)	Ventilación mecánica no invasiva (CPAP)	
		Si	No
Pretérmino	116	27 (23,3%)	89 (76,7%)
A término	116	0	116 (100%)
Total	232	27 (11,6%)	205 (88,4%)

6.1.3.3. Tipo de lactancia.

La lactancia materna fue utilizada por el 32,7% de los RNPT y 75% de los RN a término y la lactancia artificial por 44% de los pretérminos y 19,8% de los a término. La lactancia mixta fue el método de alimentación del 23,3% de los RNPT y del 5,2% de los RN a término. Estas diferencias son estadísticamente significativas (**p<0.001**) Tabla 36.

Tabla 36: Tipo de lactancia.

	Número (N)	Tipo de lactancia		
		Lactancia materna	Lactancia artificial	Lactancia mixta
Pretérmino	116	38 (32,7%)	51 (44%)	27 (23,3%)
A término	116	87 (75%)	23 (19,8%)	6 (5,2%)
Total	232	125 (53,9%)	74 (31,9%)	33 (14,2%)

La duración de la lactancia materna en ambos grupos también presentó diferencias significativas (**p<0.001**), desde un mes (8,6% de los RNPT y 12,9%

Resultados

de los RN a término), hasta treinta y seis meses (2,6% de los RNPT y 5,2% de los RN a término).

6.1.4. Datos del hábitat familiar.

El 19% de los RNPT tenían **hermanos mayores** frente al 60,3% de los RN a término, con diferencias significativas ($p<0.001$). Tabla 37. Ninguno de los 232 niños del estudio tenía cuidador en el domicilio.

Tabla 37: Hermanos mayores.

	Número (N)	Hermanos mayores	
		Si	No
Pretérmino	116	22 (19%)	94 (81%)
A término	116	70 (60,3%)	46 (39,7%)
Total	232	92(39,7%)	140(60,3%)

La mayoría de los niños del estudio vivían en un hábitat urbano (RNPT 80,2% y RN a término 70,7%) sin diferencias significativas. Tabla 38.

Tabla 38: Hábitat familiar.

	Número (N)	Hábitat familiar	
		Rural	Urbano
Pretérmino	116	23 (19,8%)	93 (80,2%)
A término	116	34 (29,3%)	82 (70,7%)
Total	232	57 (24,6%)	175 (75,4%)

El 51,7% de los padres de los RNPT y el 50,9% de los de RN a término no eran fumadores. De los que fumaban, 27,6% del grupo de RNPT y 26,7% de los RN a término, consumían menos de 10 cigarrillos al día, mientras que

20,7% del grupo de pretérminos y 22,4% de los a término consumían más de 10. No significación estadística. Tabla 39.

Tabla 39: Número de cigarrillos.

	Número (N)	Número de cigarrillos		
		No Fuman	Menor de 10 cig/día	Mayor de 10 cig/día
Pretérmino	116	60 (51,7%)	32 (27,6%)	24 (20,7%)
A término	116	59 (50,9%)	31 (26,7%)	26 (22,4%)
Total	232	119 (51,3%)	63 (27,2%)	50 (21,6%)

En la tabla 40, se resume el hábito tabáquico de los padres de los niños en la cita final del estudio. Hubo, en conjunto, significación estadística para **p 0,001**.

Tabla 40: Hábito tabáquico de los padres en la cita final del estudio.

	Hábito tabáquico de los padres				
	N	Padre, no en domicilio	Madre, no en domicilio	Padre, en domicilio.	Madre, en domicilio
Pretérmino	116	16(13,8)	2(1,7%)	4(3,4%)	9(7,8%)
A término	116	9(7,8%)	10(8,6%)	12(10,3)	3(2,6%)
Total	232	25(10,8)	12(5,2%)	16(6,9%)	12(5,2%)
	N	Los dos, no en domicilio	Los dos, en domicilio.	Antes sí (PADRE), ahora no.	Antes sí (MADRE, PADRE), ahora no
Pretérmino	116	7(6%)	7(6%)	3(2,6%)	1(0,9%)
A término	116	6 (5,2%)	6(5,2%)	11(9,5%)	0%
Total	232	13(5,6%)	13(5,6%)	14(6%)	7(3%)

6.1.5. Datos postnatales

6.1.5.1. Antropometría a los 6 y 12 meses de edad.

A los seis meses de edad, seguían existiendo diferencias significativas ($p<0.001$) entre los percentiles de peso de ambos grupos: 19% de los RNPT y 25% de los RN a término tenían un peso en el p50. Tabla 41. Esta significación se pierde a los 12 meses de edad, 30,2% de los RNPT y 32,8% de los RN a término alcanzan el P50. Tabla 42.

Tabla 41: Percentil de peso a los 6 meses de edad.

	Número (N)	Percentil de peso a los 6 meses de edad		
		P3	P50	P97
Pretérmino	116	6 (5,2)	22 (19%)	3 (2,6%)
A término	116	3 (2,6%)	29 (25%)	4 (3,4%)
Total	232	9 (7,8%)	51 (44%)	7 (6%)

Tabla 42: Percentil de peso a los 12 meses de edad.

	Número (N)	Percentil de peso a los 12 meses de edad		
		P3	P50	P97
Pretérmino	116	5 (4,3%)	35 (30,2%)	3 (2,6%)
A término	116	3 (2,6%)	38 (32,8%)	7 (6%)
Total	232	8 (3,4%)	73 (31,5%)	10 (4,3%)

En el 17,2% de los RNPT y en el 2,6% de los RN a término, hubo una ganancia de peso igual o superior a tres percentiles durante el primer año de vida, lo que también tiene significación estadística ($p<0.001$). Tabla 43.

Tabla 43: Ganancia de peso.

	Número (N)	Ganancia de peso		
		Igual o superior a dos percentiles, desde los 6 a los 12 meses.	Igual o superior a tres percentiles, desde los 6 a los 12 meses.	Inferior a dos percentiles, desde los 6 a los 12 meses
Pretérmino	116	12 (10,3%)	20 (17,2%)	84 (72,4%)
A término	116	3 (2,6%)	3 (2,6%)	110 (94,8%)
Total	232	15 (6,5%)	23 (9,9%)	194 (83,6%)

6.1.5.2. Asistencia a guardería.

Asistieron a la guardería el 79,3% de los RNPT y el 87,1% de los RN a término. Tabla 44. De ellos ninguno lo hizo antes de los cinco meses de vida, mientras que 37,1% de los RNPT y el 28,4 % de los RN a término, lo hicieron a partir de los 24 meses.

Tabla 44: Asistencia a guardería.

	Número (N)	Asistencia a guardería	
		Si	No
Pretérmino	116	92 (79,3%)	24 (20,7%)
A término	116	101 (87,1%)	15 (12,9%)
Total	232	193 (83,2%)	39 (16,8%)

6.1.5.3. Inmunizaciones.

Estaban vacunados correctamente, según el calendario vacunal de la Comunidad Valenciana, e incluían la antineumocócica 94% de los RNPT y 81,9% de los RN a término, diferencia significativa (**p<0.001**). Tabla 45.

Resultados

Tabla 45: Inmunizaciones.

	Número (N)	Inmunizaciones		
		Correctas según calendario	No correctas según calendario	Correctas, incluyendo antineumocócica
Pretérmino	116	4 (3,4%)	3 (2,6%)	109 (94%)
A término	116	21 (18,1%)	(0%)	95 (81,9%)
Total	232	25 (10,8%)	3 (1,3%)	204 (87,9%)

En el grupo de RNPT, 12,1% recibieron profilaxis con Palivizumab, frente a ninguno de los RN a término (**p<0.001**). Tabla 46.

Tabla 46: Palivizumab.

	Número (N)	Palivizumab	
		Si	No
Pretérmino	116	14 (12,1%)	102 (87,9%)
A término	116	(0%)	116 (100%)
Total	232	14 (6%)	218 (94%)

6.1.5.4. Clínica respiratoria.

Uno de los procesos respiratorios más prevalentes en los primeros dos años de vida es la bronquiolitis y la etiología más frecuente en nuestro medio, VRS. Se ha calculado el número de **factores de riesgo para VRS** de los niños del estudio.

- Edad cronológica inferior a 10 semanas al comienzo de la estación.
- Ausencia de lactancia materna o de duración inferior a 2 meses
- Al menos uno de los padres fumador.
- Tener al menos un hermano en edad escolar (< 14 años).
- Asistencia a guardería.

- Antecedentes familiares de sibilancias.
- Condiciones de hacinamiento en el hogar (4 personas adultas).

En los RNPT, 30,2% (N 35) no presentaban ningún factor de riesgo; 37,9% (N 44) tenían un sólo factor; 25% (N 29) dos; 6,9% (N 8) tres, y ninguno presentó cuatro factores de riesgo. Mientras que 6,9% (N 8) de los RN a término no presentó ninguno, 40,5% (N 47) uno; 27,6% (N 32) dos y tres 22,4% (N 26). Tabla 47. Destaca, por tanto, la mayor frecuencia de factores de riesgo (al menos 2) en ambos grupos, al igual que la menor ausencia de los mismos en los RNAT, con diferencias significativas ($p < 0.001$).

Tabla 47: Factores de riesgo de ingreso por VRS.

	Factores de riesgo de VRS					
	N	Ninguno	Uno	Dos	Tres	Cuatro
Pretérmino	116	35 (30,2%)	44 (37,9%)	29 (25%)	8 (6,9%)	0
A término	116	8 (6,9%)	47 (40,5%)	32 (27,6%)	26 (22,4%)	3 (2,6%)
Total	232	43 (18,5%)	91 (39,2%)	61(26,3%)	34 (14,7%)	3 (1,3%)

El 56,9% (N 66) de los RNPT fueron diagnosticados de **bronquiolitis** frente al 37,1% (N 43) de los RN a término ($p: 0.002$) (Tabla 48). Ninguno de los que presentaron bronquiolitis VRS positivo fue RNPT y, en cambio, el 7% de los RN a término (N 3) sí lo fueron, con diferencias significativas ($p < 0.001$) (Tabla 49). La búsqueda de VRS se realizó en todos los RNPT, pero sólo en el 12,1% (N 14) de los a término, siendo positivo para VRS en 2,6% (N 3).

El 39,1% de los niños diagnosticados de bronquiolitis nacieron en los meses de la estación del VRS. No hubo significación estadística al compararlo por grupos de prematuros y a término.

Resultados

Tabla 48: Bronquiolitis.

	Número (N)	Bronquiolitis	
		Si	No
Pretérmino	116	66 (56,9%)	50 (43,1%)
A término	116	43 (37,1%)	73 (62,9%)
Total	232	109 (47%)	123 (53%)

Tabla 49: Bronquiolitis/detección VRS.

	Número (N)	Detección VRS		
		Desconocido	Positivo	Negativo
Pretérmino	66	0	0	66 (100%)
A término	43	29 (67,4%)	3 (7%)	11 (25,6%)
Total	109	29 (26,6%)	3 (2,8%)	77 (70,6%)

El 48,7% (N 56) de los RNPT fueron ingresados por bronquiolitis frente al 5,2% (N 6) de los RN a término, con diferencias significativas (**p: 0.013**).

Tabla 50.

Tabla 50: Ingreso por bronquiolitis.

	Número (N)	Ingreso bronquiolitis	
		Si	No
Pretérmino	116	56 (48,7%)	60 (51,3%)
A término	116	6 (5,2%)	110 (94,8%)
Total	232	62 (26,7%)	170 (73,3%)

Como se puede apreciar en la tabla 51, 40,1% de los RNPT diagnosticados de bronquiolitis lo fueron con menos de 6 meses; 22,7% entre 6 y 12 meses, y 36,4% entre los 12-24 meses de edad. Estos resultados difieren

de forma significativa (**p: 0.029**) de los del grupo de RN a término, donde 48,8% fueron diagnosticados con menos de 6 meses, 20,9% entre los 6-12 meses y 30,2% entre los 12-24 meses. Tabla 51.

Tabla 51: Edad de diagnóstico de la bronquiolitis.

	Edad de diagnóstico de la bronquiolitis			
	N	Menor de 6 meses	6-12 meses	12-24 meses
Pretérmino	66	27 (40,1%)	15 (22,7%)	24 (36,4%)
A término	43	21 (48,8%)	9 (20,9%)	13 (30,2%)
Total	109	48 (44%)	24 (22%)	37 (34%)

Presentaron **sibilancias recurrentes** 44,8% de los RNPT y 31% de los RN a término, con diferencias significativas (**p: 0.03**) (Tabla 52).

Tabla 52: Sibilancias recurrentes.

	Número (N)	Sibilancias recurrentes	
		Si	No
Pretérmino	116	52 (44,8%)	64 (55,2%)
A término	116	36 (31%)	80 (69%)
Total	232	88 (37,9%)	144 (62,1%)

Tabla 53: Palivizumab/sibilancias recurrentes en RNPT.

Palivizumab	Número (N)	Sibilancias recurrentes	
		Si	No
Pretérmino	14	11(78,6%)	3(21,4%)

Resultados

Con significación estadística ($p: 0,007$) de los 14 niños RNPT (12,1%) que recibieron profilaxis con Palivizumab, 78,6% (N 11), presentaron sibilancias recurrentes. Tabla 53

6.1.5.5. Marcadores de alergia /atopia.

Los niños **alérgicos al huevo** fueron 1,7 % del total, siendo todos RNPT. ($p: 0,044$). Ninguno era alérgico a la leche, ni al cacahuete (Tabla 54).

Tabla 54: Alergia al huevo, leche, cacahuete.

	Alergia alimentaria			
	N	Huevo	Leche	Cacahuete
Pretérmino	116	4 (3,4%)	(0%)	(0%)
A término	116	(0%)	(0%)	(0%)
Total	232	4 (1,7%)	(0%)	(0%)

Habían sido diagnosticados de **dermatitis atópica** (edad lactante) 36,2% de los niños (30,2% (N 35) de los RNPT y 44,8% (N 52) de los RN a término ($p: 0.021$) (Tabla 55). El 94,2%, (N 33) de los RNPT diagnosticados de dermatitis atópica lo fueron antes de los 6 meses de edad. En cambio, la mayoría de los RN a término diagnosticados de dermatitis atópica (51,9%, N 27) lo fueron entre los 6 y los 12 meses de edad, con diferencias significativas ($p<0.001$). (Tabla 56).

Tabla 55: Dermatitis atópica lactante.

	Número (N)	Dermatitis atópica lactante	
		Si	No
Pretérmino	116	35(30,2%)	81(69,8%)
A término	116	52(44,8%)	64(55,2%)
Total	232	87(36,2%)	145(63,8%)

Tabla 56: Edad de diagnóstico de dermatitis atópica.

	Edad de diagnóstico de dermatitis atópica			
	N	Menor de 6 meses	6-12 meses	12-24 meses
Pretérmino	35	33 (94,2%)	1 (2,8%)	1 (2,8%)
A término	52	19 (36,5%)	27 (51,9%)	3 (5,8%)
Total	87	52 (22,4%)	28 (12%)	4 (1,7%)

Seguían siendo atópicos en el momento de la última visita (6-8 años de edad) 18,5% del total (7,8% de los RNPT y 29,3% de los RN a término), con diferencias significativas (**p<0.001**) (Tabla 57).

Tabla 57: Dermatitis atópica a la edad de 6-8 años (final del estudio).

	Número (N)	Dermatitis atópica a la edad de 6-8 años	
		Si	No
Pretérmino	116	9 (7,8%)	107 (92,2%)
A término	116	34 (29,3%)	82 (70,7%)
Total	232	43 (18,5%)	189 (81,5%)

6.1.5.6. Antibióticos.

Del total de niños estudiados, 34,5% había usado antibióticos en menos de tres ocasiones **durante el primer año de vida**; 3,4% los habían consumido más de tres veces y el 62,1% restante no los utilizaron durante su primer año de edad (Tabla 58). Destaca que 91,4% de los RN a término no recibieron antibióticos durante ese primer año y que 60,3% de los RNPT los utilizaron menos de tres veces/año, con diferencias significativas entre los dos subgrupos (**p<0.001**).

Resultados

Tabla 58: Antibióticos el primer año de vida.

	Antibióticos el primer año de vida			
	N	Menos de 3 veces/año	Más de 3 veces/año	No antibióticos
Pretérmino	116	70 (60,3%)	8 (6,9%)	38 (32,8%)
A término	116	10 (8,6%)	0	106 (91,4%)
Total	232	80 (34,5%)	8 (3,4%)	144 (62,1%)

Del total de niños estudiados, 36,6% habían usado antibióticos en menos de tres ocasiones durante los **primeros tres años de vida**, 14,2% los habían consumido más de tres veces. El 49,1% restante no usaron antibióticos durante ese tiempo. Los resultados fueron similares en RNPT y RN a término (Tabla 59).

Tabla 59: Antibióticos los primeros tres años de vida.

	Antibióticos los primeros tres años de vida			
	N	Menos de 3 veces/año	Más de 3 veces/año	No antibióticos
Pretérmino	116	42 (36,2%)	12 (10,3%)	62 (53,4%)
A término	116	43 (37,1%)	21 (18,1%)	52 (44,8%)
Total	232	85 (36,6%)	33 (14,2%)	114 (49,1%)

Por lo que respecta al uso de antibióticos **tras los primeros tres años de vida**, del total de niños estudiados, 69,4% los había utilizado en menos de tres ocasiones y 20,3% en más de tres. El 10,3% restante no precisó antibióticos durante esta etapa de su vida. La mayoría de los RNPT (56,9%) y de los RN a término (81,9%) recibieron antibióticos menos de tres veces al año, siendo estas diferencias significativas (**p: 0.031**) (Tabla 60).

Tabla 60: Antibióticos tras los tres años de vida.

	Antibióticos tras los primeros tres años de vida			
	N	Menos de 3 veces/año	Más de 3 veces/año	No antibióticos
Pretérmino	116	66 (56,9%)	33 (28,4%)	17(14,7%)
A término	116	95 (81,9%)	14 (12,1%)	7 (6%)
Total	232	161 (69,4%)	47 (20,3%)	24 (10,3%)

45,7% de los RNPT y 52,6% de los RN a término, recibieron amoxicilina. Utilizaron amoxicilina y un macrólido sólo el 2,6% de los RNPT y ninguno de los RN a término y el mismo porcentaje (2,6% de los RN a término) consumió penicilina frente a ninguno de los RNPT (Tabla 61).

Tabla 61: Tipo de antibiótico utilizado hasta los tres años de edad.

	Tipo de antibiótico utilizado hasta los primeros tres años de edad				
	N	Amoxicilina	Amoxicilina y macrólido	Penicilina	No antibióticos
Pretérmino	116	53 (45,7%)	3(2,6%)	0	60 (51,7%)
A término	116	61 (52,6%)	0	3 (2,6%)	52 (44,8%)
Total	232	114 (49,1%)	3 (2,6%)	3 (2,6%)	112 (48,3%)

A partir de los tres años de vida el consumo de antibióticos ascendió al 85,4% en los RNPT, recibiendo el 80,2% amoxicilina y el 2,6% penicilina y la combinación de amoxicilina y macrólidos. En los RN a término 94% fue tratado con antibióticos (en todos los casos amoxicilina). Este mayor consumo de antibióticos en los RNAT fue significativo (**p: 0.01**) (Tabla 62).

Resultados

Tabla 62: Tipo de antibiótico utilizado a partir de los tres años de edad.

	Tipo de antibiótico utilizado tras los tres primeros años de edad				
	N	Amoxicilina	Amoxicilina y macrólido	Penicilina	No antibióticos
Pretérmino	116	93 (80,2%)	3 (2,6%)	3 (2,6%)	17 (14,7%)
A término	116	109 (94%)	0	0	7 (6%)
Total	232	202 (87%)	3 (2,6%)	3 (2,6%)	24 (10,3%)

6.1.6. Datos de antropometría, atopia, alergia y función pulmonar a la edad de 6-8 años (final del estudio).

6.1.6.1. Edad al final del estudio.

En la última visita del estudio (V7), 8,6% de todos los niños (13,8% de los RNPT y 3,4% de los RN a término) tenían seis años; 8,2% (16,4% de los RNPT y ninguno de los RN a término) siete años y 83,2% (69,8% de los RNPT y 96,6% de los RN a término), ocho años (Tabla 63). Hubo diferencias significativas entre los dos subgrupos ($p < 0.001$).

Tabla 63: Edad al final del estudio.

	Número (N)	Edad al final del estudio (años)		
		Seis	Siete	Ocho
Pretérmino	116	16 (13,8%)	19 (16,4%)	81 (69,8%)
A término	116	4 (3,4%)	0	112 (96,6%)
Total	232	20 (8,6%)	19 (8,2%)	193 (83,2%)

6.1.6.2. Datos antropométricos.

Hubo significación estadística para $p < 0,001$ en todos los datos antropométricos.

En los RNPT la media del peso a los 6-8 años de edad, final del estudio, fue de 25,6 kg (DT 4,7) y en los RN a término de 31,4 kg (DT 5,5), con significación estadística para $p < 0,001$. Tabla 64.

La media de la talla de los RNPT a los 6-8 años de edad fue de 124,5 cm, y la de los RNAT de 132,7 cm, con diferencias significativas ($p < 0,001$). Tabla 64.

En los RNPT la media de IMC a los 6-8 años de edad fue de 16,5 kg/m², mientras que en los RNAT fue de 17,7 kg/m², con una diferencia significativa ($p < 0,001$). Tabla 64.

Tabla 64: Antropometría (peso, talla, IMC).

	Número (N)	Antropometría (media/DT)			
		Peso (kg)	Talla (cm)	IMC (kg/m ²)	IMC (p OMS)/ p Carrascosa
Pretérmino	116	25,6/4,7	124,5/6	16,5/2,3	56,2/42,7
A término	116	31,4/5,5	132,7/7,3	17,7/1,7	76,2/50,3
Total	232	28,5/5,9	128,6/7,8	17,1/2,1	66,2/46,5

6.1.6.3. Datos de función pulmonar (espirometría) y FeNO

Los valores de la FeNO y espirométricos, mínimos, máximos y desviación típica, de todos los niños del estudio quedan reflejados en la tabla 65. Hubo significación estadística para $p < 0,001$.

De acuerdo a estos resultados se puede concluir que los niños estudiados mantienen a los 6-8 años de edad, unos valores medios de función

Resultados

pulmonar normales, aunque fueron superiores en los RNAT, con significación estadística para FEV1 ($p<0,001$); FEV1/FVC ($p<0,001$) y MEF 25/75 ($p<0,030$), pero no para FVC, ni FEV1 postbroncodilatación. Tabla 65. Los valores mínimos, máximos y las DT permiten ver que existieron valores fuera de la normalidad, pudiendo detectar patrón obstructivo en algunos niños del estudio como veremos más adelante, en el análisis bivariante.

Tabla 65: Valores espirométricos (espirometría forzada) y FeNO.

	FeNO ppb				
	N	Mínimo	Máximo	Media	Desv. típ.
Pretérmino	116	3,0	29,0	12,9	5,2
A término	116	8,0	54,0	16,4	8,7
Total	232	3,0	54,0	14,7	7,4
	FVC %				
	N	Mínimo	Máximo	Media	Desv. típ.
Pretérmino	116	44,5	114,8	85,3	16,6
A término	116	47,3	127,4	88,3	14,7
Total	232	44,5	127,4	86,8	15,7
	FEV1 %				
	N	Mínimo	Máximo	Media	Desv. típ.
Pretérmino	116	49,7	113,1	90,2	13,9
A término	116	53,8	139,5	96,0	13,0
Total	232	49,7	139,5	93,1	13,8
	MEF 25/75 %				
	N	Mínimo	Máximo	Media	Desv. típ.
Pretérmino	116	49,1	155,6	100,4	21,5
A término	116	45,9	164,5	106,4	20,7
Total	232	45,9	164,5	103,4	21,3

	FEV1/FVC %				
	N	Mínimo	Máximo	Media	Desv. típ.
Pretérmino	116	79,2	117,3	108,4	8,3
A término	116	75,7	116,3	112,3	6,7
Total	232	75,7	117,3	110,3	7,8
	FEV1 postbroncodilatación, respecto al valor basal				
	N	Mínimo	Máximo	Media	Desv. típ.
Pretérmino	116	-14,7	47,5	7,8	9,5
A término	116	-33,1	41,0	5,4	12,6
Total	232	-33,1	47,5	6,6	11,2

6.1.6.4. Prick cutáneo.

El prick cutáneo fue positivo en el 12,5% (N 29) del total de los niños del estudio 5,2% (N 6) de los RNPT y 19,8 % (N 23) de los RN a término), con significación estadística al comparar ambos grupos (**p: 0,001**).

Los prick positivos fueron para *Dermatophagoides pteronyssinus*, *Dermatophagoides farinae*, epitelio de gato, alternaria, olea, GramineasPolenIII y Gramineas Polen IV, *Cynodon dactylon* y *Cupres Arizonica* (tabla 66) los restantes prick cutáneos realizados fueron negativos. Hubieron diferencias con significación estadística para *Dermatophagoides pteronyssinus* (**p: 0,012**), *Dermatophagoides farinae* (**p: 0,012**) y epitelio de gato (**p: 0,044**).

Resultados

Tabla 66: Prick cutáneo.

	Prick cutáneo positivo				
	N	<i>Dermatophagoide s pteronyssinus</i>	<i>Dermatophagoid es farinae</i>	Epitelio de gato	<i>Alternaria</i>
Pretérmino	116	5 (4,3%)	5 (4,3%)		
A término	116	16 (13,8%)	16 (13,8%)	4 (3,4%)	3 (2,6%)
Total	232	21 (9%)	21 (9%)	4 (1,7%)	3 (1,3%)
	Prick cutáneo positivo				
	N	<i>Olea</i>	GramineasPolen III y Polen IV	<i>Cynodon dactylon</i>	<i>Cupres Arizoni-ca.</i>
Pretérmino	116	2 (1,7%)	2 (1,7%)		
A término	116	3 (2,6%)	3 (2,6%)	3 (2,6%)	3 (2,6%)
Total	232	5 (2,1%)	5 (2,1%)	3 (1,3%)	3 (1,3%)

6.1.6.5. Valor de la IgE y eosinófilos en sangre periférica.

Los valores de IgE y eosinófilos en sangre periférica fueron similares en los dos grupos de estudio (Tabla 67). Sólo destacan valores discretamente mayores para la IgE en los RN a término, sin significación estadística.

Tabla 67: Valores de IgE y eosinófilos en sangre periférica.

	Ig E sangre periférica (U/l)		Eosinófilos (%)
	N	Media	Media
Pretérmino	116	85,5	3,5
A término	116	91,5	2,9
Total	232	88,5	3,2

6.1.6.6. Síntomas respiratorios

En la última visita, la práctica totalidad de niños estudiados (99,6%) tenía una auscultación normal. Este dato puede no ser significativo dado que fue una valoración puntual.

En los 6 y 12 meses previos habían presentado síntomas respiratorios 5,2% de los RNPT y 2,6% de los RN a término. A lo largo de su infancia 47% de los niños no habían sido diagnosticados, por su pediatra, de ninguna enfermedad respiratoria (45,7% de los RNPT y 60,3% de los RN a término). Entre los que tuvieron alguna enfermedad respiratoria, son destacables los siguientes datos, aunque sin significación:

Entre los RNPT, 44,8% habían sido diagnosticados de sibilancias recurrentes, 4,3% de asma, 2,6% de tos crónica y 2,6% de laringitis de repetición.

Entre los RNAT, 31% habían presentado sibilancias recurrentes y 8,6% habían sido diagnosticados de asma (tabla 68).

Tabla 68: Enfermedad respiratoria.

	Enfermedad respiratoria				
	N	Sibilancias recurrentes	Asma	Tos crónica	Laringitis repetición
Pretérmino	116	52 (44,8%)	5 (4,3%)	3 (2,6%)	3 (2,6%)
A término	116	36 (31%)	10 (8,6%)		
Total	232	88 (37,9%)	15 (6,5%)	3 (1,3%)	3 (1,3%)

Todos los RN a término y 98,3% de los RNPT, tenían una correcta tolerancia al ejercicio.

Resultados

6.1.6.7. Repercusión personal

Por lo que respecta a la repercusión personal de la sintomatología respiratoria durante el año previo a la última visita, en el total de niños del estudio 97% no faltó al colegio ningún día; 1,3% faltaron dos y tres días respectivamente y 0,4% faltaron 7 días (Tabla 69). Analizando este dato por grupos, ningún RN a término ni la gran mayoría (94%) de los RNPT tuvo que faltar al colegio por enfermedad respiratoria. Sólo 6,1% de estos últimos faltaron entre un mínimo de dos y un máximo de 7 días, con diferencia significativa respecto a RNAT ($p<0.001$).

Tabla 69: Repercusión personal en los últimos 12 meses.

	Repercusión personal en los últimos 12 meses		
	N	No falta al colegio	Falta 2-7 días
Pretérmino	116	109 (94%)	7 (6%)
A término	116	116 (100%)	0 (0%)
Total	232	225 (97%)	7 (3%)

6.1.6.8. Repercusión familiar

Respecto a la repercusión en los padres de los problemas respiratorios de sus hijos, tampoco ninguno de ellos tuvo que faltar ningún día al trabajo por este motivo, durante ese mismo período.

6.1.6.9. Encuesta ISAAC

Se analizaron las ocho preguntas de la encuesta ISAAC (Anexo 4) para el asma tanto en los RNPT, como en los RN a término.

Las preguntas contestadas afirmativamente fueron.

1. *Alguna vez ha tenido su hijo silbidos o pitidos en el pecho en el pasado?*

N 22, (18,9%) de los RNPT y N 11 (9,5%) de los RN a término

(p: 0,039).

2. *¿En los últimos 12 meses, ha tenido su hijo silbidos o pitidos en el pecho?*

N 27 (23,3%) de los RNPT y N 8 (6,7%) de los RN a término (p0,020).

Dado que esta pregunta es la que ha demostrado mayor utilidad para diagnosticar asma¹⁹⁶ las respuestas afirmativas catalogaron clínicamente a los niños del estudio como asmáticos.

3. *En los últimos 12 meses ¿Cuántos ataques de silbidos o pitidos en el pecho ha tenido su hijo?*

De uno a tres ataques N 23 (19,8%) de los RNPT y N 5 (4,3%) de los RN a término. (p: 0,029)

4. *En los últimos 12 meses ¿Cuántas veces se ha despertado su hijo de noche por los silbidos o pitos?*

Menos de una noche por semana, N 4 (3,4%) de los RNPT y N 3 (2,6%) de los RN a término. NS

5. *En los últimos 12 meses ¿Han sido tan importantes los silbidos o pitos en el pecho como para que su hijo no pudiera decir dos palabras seguidas sin tener que pararse a respirar?*

En N 2 (1,7%) de los RNPT y en ninguno de los RN a término. NS

6. *¿Ha tenido su hijo, alguna vez, asma?*

N 15 (12,9%) de los RNPT y N 11 (9,5%) de los RN a término. NS

7. *En los últimos 12 meses ¿Ha notado en el pecho de su hijo pitos al respirar durante o después de hacer ejercicio?*

N 17 (14,6%) de los RNPT y N 7 (6%) de los RN a término. (p: 0,031)

Resultados

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

N 19 (16,4%) de los RNPT y N 8 (6,7%) de los RN a término. NS

No hubo relación estadísticamente significativa entre diagnóstico de asma por el cuestionario ISAAC y el sexo, ni en los RNPT ni en los RN a término.

6.1.7. Datos relacionados con los cuestionarios de calidad de vida.

En los cuestionarios de calidad de vida realizados a lo largo del seguimiento de los niños prematuros, aunque hubo disparidad entre los valores mínimos y máximos obtenidos en todas las edades, los valores medios fueron similares (desde 37,7 puntos a los 6 meses, hasta los 26,2 a los 30 meses) (Tabla 70). En estos cuestionarios a mayor puntuación peor es la calidad de vida, por lo que con estos datos se puede concluir que los sujetos del estudio (tanto RNPT como RN a término) no tenían mala calidad de vida. No hubo significación estadística entre los dos grupos.

Al final del estudio, la puntuación media del cuestionario en los niños prematuros fue de 19,9 (mínimo de 3, máximo de 45, DT 8,8), y en los no prematuros de 17,7 (mínimo de 5, máximo de 40, DT 8,1). Tabla 71. Por tanto, al final del estudio, tampoco ningún niño tenía mala calidad de vida.

Tabla 70: Cuestionario TAPQOL.

	Cuestionario TAPQOL (media)						
	N	6 meses	12 meses	18 meses	24 meses	30 meses	6-8 años
Pretérmino	116	37,7	32,5	30,3	29,2	26,2	19,9
A término	116	35,4	37,8	29,7	30,1	28,6	17,7
Total	232	36,5	35,1	30	29,6	27,4	18,8

Tabla 71: Cuestionario TAPQOL a los 6-8 años.

TAPQOL				
Recién nacido pretérmino		Media	N	DT
	Si	19,9	116	8,8
	No	17,7	116	8,1
	Total	18,8	232	8,5

6.2. ANÁLISIS BIVARIANTE.

En este apartado se exponen los resultados del análisis bivalente entre algunas de las variables del estudio (prematuridad, FIV, Palivizumab, FeNO, dermatitis atópica, prick cutáneo, uso de antibióticos, IPA modificado, bronquiolitis, sibilancias recurrentes y función pulmonar) y otras variables relevantes del estudio (EG, peso nacimiento, gestación múltiple, tipo de parto, tipo de lactancia, VRS, IgE, eosinófilos).

6.2.1. Análisis de la relación entre prematuridad y etnia, FIV, embarazos múltiples, tipo de parto, peso nacimiento y tipo de lactancia

La prematuridad por si misma, tuvo una relación estadísticamente significativa con la etnia (caucásica), FIV, embarazos múltiples, tipo parto (cesárea), tipo de lactancia (artificial), peso al nacimiento y diagnóstico de bronquiolitis y de asma (tabla 72).

Resultados

Tabla 72: Significación estadística entre RNPT y otras variables.

Pruebas de chi-cuadrado	Sig. asintótica (bilateral)
Etnia (caucásica)	0,04
FIV	<0,001
Embarazo múltiple	<0.001
Tipo de parto	<0,001
Edad madre parto	0,426
Edad gestacional	<0.001
Tipo de lactancia	<0.001
Duración LM	0,270
Peso nacimiento	<0.001
Bronquiolitis	0,02
Asma	<0.001

Del total de niños del estudio, 19,4% (N 45 niños) fueron concebidos por **fecundación in vitro**, 33,6% (N 39) de los cuales eran RNPT. La variable FIV presentó una relación estadísticamente significativa (**p<0.001**) con la variable RNPT y EG (tablas 72, 73).

En los embarazos por FIV, la edad gestacional media fue de 34,1 semanas (DT de 2,8 semanas), frente a las 37,3 semanas (DT 3,0 semanas) en los embarazos no FIV (tabla 74), con significación estadística (**p<0,001**)

Tabla 73: Variable RNPT frente a FIV.

	Número (N)	FIV	
		No	Si
Pretérmino	116	77 (66,4%)	39 (33,6%)
A término	116	110 (94,8%)	6 (5,2%)
Total	232	187 (80,6%)	45 (19,4%)

Tabla 74: Variable FIV frente a edad gestacional.

	Edad gestacional		
	N	Media	Desv. típ.
FIV No	187	37,3	3
FIV Si	45	34,1	2,8

La relación entre FIV y gemelaridad fue estadísticamente significativa ($p < 0,001$), al igual que su relación con diabetes gestacional, preeclampsia, corioamnionitis y tipo de parto más frecuente, la cesárea ($p < 0,001$). Todos los trillizos del estudio y el 65% de los gemelos fueron producto de FIV.

6.2.2. Análisis de la relación entre Palivizumab, EG, bronquiolitis, infección por VRS y valores espirométricos:

Utilizando la prueba estadística ANOVA hubo una relación estadística significativa entre “administración de Palivizumab”, edad gestacional y edad de diagnóstico de bronquiolitis.

La EG media en los RNPT que recibieron Palivizumab (N 14, 12,1% del total), fue de 33,1 semanas (DT 0,7 semanas). Tabla 75.

La edad media de presentación de bronquiolitis en los 14 niños que recibieron Palivizumab (23,7 meses, DT de 12,9 meses), fue significativamente menor ($p: 0,004$) que la de los que no lo recibieron (59,1 meses DT 45,2) (tabla 76).

Resultados

Tabla 75: Variable administración de Palivizumab en RNPT y edad gestacional.

	Edad gestacional		
	N	Media	Desv. típ.
Palivizumab No	102	33,6	1,1
Palivizumab Si	14	33,1	0,7

Tabla 76: Variable administración de Palivizumab y bronquiolitis.

	Edad (meses) media de bronquiolitis		
	N	Media	Desv. típ.
Palivizumab No	102	59,1	45,2
Palivizumab Si	14	23,7	12,9

También fue significativa la relación entre administración de Palivizumab en RNPT y factores de riesgo de infección por VRS (**p: 0,032**) (tabla 77): 11,2% (N 13) de los RNPT que recibieron Palivizumab presentaron de uno a tres factores de riesgo de padecer VRS (nacer entre 15 de julio y 15 de diciembre; tener un hermano menor de 14 años; convivir cuatro o más personas en el domicilio; tener padre o madre fumadores; padre o madre asmáticos).

Tabla 77: Variable factores de riesgo de VRS frente a administración de Palivizumab en RNPT.

Número factores de riesgo VRS	Número (N)	Palivizumab	
		Si	No
Uno	116	3 (2,6%)	41 (35,3%)
Dos	116	4 (3,4%)	25 (21,5%)
Tres	116	6 (5,2%)	2 (1,7%)
Cuatro	116	0 (0%)	0 (0%)
Ninguno	116	1 (0,9%)	34 (29,3%)

La administración de Palivizumab no tuvo relación significativa con ingreso por bronquiolitis: ninguno de los niños que ingresaron por bronquiolitis había recibido Palivizumab, y ningún niño de los que lo recibieron fue diagnosticado de bronquiolitis VRS positivo.

Los niños a término no recibieron profilaxis con Palivizumab, al no cumplir criterios. Tres (2,6%) de estos niños, presentaron bronquiolitis VRS positiva y once (9,5%) VRS negativa.

Al analizar la relación entre haber recibido profilaxis con Palivizumab y la existencia de un patrón obstructivo en la espirometría, los resultados fueron estadísticamente significativos (**$p < 0,001$**), siendo protector de patrón obstructivo.

6.2.3. Análisis de la relación entre prematuridad y FeNO:

Como hemos visto en la tabla 65, existió relación significativa (**$p < 0,001$**) entre prematuridad y valor de la FeNO, aunque todos los valores medios obtenidos fueron normales. Analizando los valores mínimos y máximos vemos que existió mayor inflamación eosinofílica, valor de FeNO > 20 ppb, en los RNPT frente a los a término [N 27 (23,3%) de los RNPT y N 8 (6,7%) de los RNAT]. Sí existió significación estadística entre valor de FeNO elevado y dermatitis atópica.

6.2.4. Análisis de la relación entre prematuridad y dermatitis atópica, IgE, eosinófilos y valores espirométricos.

Entre los niños que presentaron dermatitis atópica en la edad de lactante (N 87, 36,1%), fueron RNPT 35 (30,2%) y RN a término 52 (44,8%). Tabla 55.

Hubo una relación estadísticamente significativa (**$p < 0,001$**) entre prematuridad/EG, y menor presencia de dermatitis atópica a los 6-8 años. Entre

Resultados

los 43 niños (18,5%) que fueron diagnosticados de dermatitis atópica al final del estudio (6-8 años), 9 (7,8%) eran RNPT y 34 (29,3 %) RN a término (tabla 57).

6.2.4.1. Análisis entre dermatitis atópica durante el primer año, y prick cutáneo, valor de IgE y eosinófilos en sangre periférica.

No hubo relación estadísticamente significativa entre dermatitis atópica diagnosticada durante el primer año de vida y eosinofilia o positividad del prick cutáneo a la edad de 6-8 años. Sí existió significación estadística (**p 0,021**), entre dermatitis atópica de lactante e IgE en sangre periférica. Tabla 78.

En la última visita, de los niños diagnosticados de dermatitis atópica en la época del lactante presentaron una IgE elevada (22,8% RNPT y 5,8% RN a término). No existieron diferencias significativas al analizar la edad, en meses, a la que se diagnosticó la dermatitis atópica.

Tabla 78: Relación entre dermatitis atópica a la edad de lactante e IgE.

Dermatitis atópica edad lactante	Número (N)	IgE elevada	
		Si	No
Pretérmino	35 (30,2%)	8 (22,8%)	27 (77,1%)
A término	52 (44,8%)	3 (5,8%)	49 (94,2%)
Total	87 (37,5%)	11 (12,6%)	76 (87,4%)

6.2.4.2. Análisis entre dermatitis atópica a la edad de lactante y parámetros espirométricos a los 6-8 años.

Hubo una relación estadísticamente significativa (**p: 0,001**) entre dermatitis atópica durante la época de lactante y alteración de los parámetros espirométricos.

De los niños diagnosticados de dermatitis atópica durante la etapa de lactante, 21 (24,1%) presentaron parámetros espirométricos obstructivos

(RNPT 45,7%, N 16 y RN a término 9,6%, N 5), con diferencias significativas (**p: 0.042**). Tabla 79.

Tabla 79: Relación entre dermatitis atópica a la edad de lactante y parámetros espirométricos a los 6-8 años.

Dermatitis atópica edad lactante	Número (N)	Patrón obstructivo	
		Si	No
Pretérmino	35 (30,2%)	16 (45,7%)	19 (54,3%)
A término	52 (44,8%)	5 (9,6%)	47 (90,4%)
Total	87 (37,5%)	21 (24,1%)	66 (75,9%)

6.2.4.3. Análisis entre dermatitis atópica a los 6-8 años y valor de IgE, eosinófilos en sangre periférica, prick cutáneo, parámetros espirométricos.

Al comparar ambos grupos de estudio (RNPT y RN a término), no hubo relación significativa entre dermatitis atópica, diagnosticada a la edad de 6-8 años, y valores de IgE, ni eosinófilos, ni prick cutáneo, pero sí con la existencia de un patrón obstructivo en la espirometría (**p: 0,001**).

Entre los 43 niños diagnosticados de dermatitis atópica a la edad de 6-8 años, 9 casos (20,9%) presentaron parámetros espirométricos obstructivos, siendo 5 (55,5%) RNPT y 4 (11,8%), a término. Tabla 80.

Tabla 80: Relación entre dermatitis atópica a los 6-8 años y parámetros espirométricos obstructivos.

Dermatitis atópica a 6-8 años	Número (N)	Patrón obstructivo	
		Si	No
Pretérmino	9 (7,7%)	5 (55,5%)	4 (44,4%)
A término	34 (29,3%)	4 (11,8%)	30 (88,2%)
Total	43 (18,5%)	9 (20,9%)	34 (79,1%)

6.2.5. Relación entre prick cutáneo positivo y dermatitis atópica, IgE, eosinófilos y edad gestacional

No hubo relación estadísticamente significativa entre prick cutáneo positivo y dermatitis atópica, ni en la época de lactante, ni en la edad escolar.

Hubo una relación estadísticamente significativa (**p: 0,001**) entre prick cutáneo e IgE elevada. Del total de niños con prick cutáneo positivo [5,2% (N 6) de los RNPT y 19,8% (N 23) de los RNAT] presentaron IgE elevada 33,3% (N 2) de los RNPT y 26,1% (N 6) de los RNAT, con diferencias significativas (**p: 0,001**). Tabla 81.

Tabla 81: Variable prick cutáneo frente a IgE.

Prick cutáneo positivo	Número (N)	IgE elevada	
		Si	No
Pretérmino	6 (5,2%)	2 (33,3%)	4 (66,7%)
A término	23 (19,8%)	6 (26,1%)	17 (73,9%)
Total	29 (12,5%)	8 (27,6%)	21 (72,4%)

La mayoría de los niños con prick cutáneo positivo (66,7% (N 4) de los RNPT y 56,5% (N 13) de los RN a término), presentaban eosinofilia, con diferencias estadísticamente significativas (**p<0,001**). Tabla 82.

Tabla 82: Relación entre prick cutáneo y eosinófilos en sangre periférica.

Prick cutáneo positivo	Número (N)	Eosinófilos elevados	
		Si	No
Pretérmino	6 (5,2%)	4 (66,7%)	2 (33,3%)
A término	23 (19,8%)	13 (56,5%)	10 (43,5%)
Total	29 (12,5%)	17 (58,6%)	12 (41,4%)

Entre los 29 niños (12,5%) que presentaban un prick cutáneo positivo a la edad de 6-8 años, 23 de ellos (19,8%) eran RN a término, mientras que sólo 6 (5,2%) eran RNPT (**p: 0,001**). Tabla 83.

Tabla 83: Variable prick cutáneo frente a RNPT.

	Número (N)	Prick cutáneo positivo	
		Si	No
Pretérmino	116	6 (5,2%)	110 (94,8%)
A término	116	23 (19,8%)	93 (80,2 %)
Total	232	29 (12,5%)	203 (87,5%)

La EG media de los RNPT con prick cutáneo positivo fue de 34,1 semanas, DT 0,83 y la de los RNAT 40,5 semanas, DT 0,93.

No existió relación estadísticamente significativa entre uso de antibióticos (en ninguno de los períodos estudiados) y positividad del prick cutáneo.

6.2.6. Relación entre uso de antibióticos y otras variables:

6.2.6.1. Análisis entre uso de antibióticos y dermatitis atópica, valor de IgE, eosinófilos en sangre periférica, parámetros espirométricos y rinitis.

Analizando la relación estadística entre las variables comentadas, objetivamos que hubo una relación estadísticamente significativa entre:

- ✓ Dermatitis atópica en la edad de lactante y uso de antibióticos los primeros tres años de vida (**p<0,001**).

Resultados

- ✓ Dermatitis atópica al final del estudio (6-8 años de edad), y uso de antibióticos (primer año de vida y durante los primeros tres años de vida) (**p<0,001**).
- ✓ Elevación de de la IgE y uso de antibióticos en el primer año de vida (**p: 0,04**), y durante los tres primeros años de vida (**p: 0,016**).
- ✓ Eosinofilia en sangre periférica superior al 4% y uso de antibióticos, los tres primeros años de vida (**p<0,001**) y más allá de los tres años de vida (**p: 0,039**).
- ✓ Uso de antibióticos más allá de los tres primeros años de vida y FEV1 postbroncodilatación >12% respecto al valor basal (**p: 0,018**).
- ✓ Valor de la FVC y de los MEF 25/75 y uso de antibióticos durante el primer año de vida (**p: 0,002**).
- ✓ Rinitis y uso de antibióticos el primer año de vida (**p: 0,029**) y los tres primeros años de vida (**p: 0,003**).

No se objetivó relación estadísticamente significativa en el resto de casos.

6.2.6.2. Análisis entre uso de antibióticos, edad gestacional.

En cuanto al consumo de antibióticos **durante el primer año de vida**, se objetivó que fue mayor en los prematuros tardíos con una menor EG, existiendo una relación estadísticamente significativa entre ambos parámetros.

La EG media de los niños que usaron antibióticos durante el primer año de vida y de los que no los usaron, fue respectivamente de 34,5 semanas y de 38 semanas (**p<0.001**).

El uso de antibióticos **durante los primeros tres años de vida**, no se correlacionó con la EG. La media de EG en los niños que usaron antibióticos durante este periodo, fue de 36,4 semanas; 37,5 semanas y 36,6 semanas, para un consumo de menos de tres veces al año, más de tres veces al año o no utilización de los mismos. Se objetiva por tanto, que no existen diferencias según la EG, en el consumo de antibióticos durante los tres primeros años de vida.

Hubo una relación estadísticamente significativa entre el uso de antibióticos **tras los primeros tres años de vida** y la EG. En este caso el consumo de antibióticos más de tres veces al año y el no consumo de antibióticos fue mayor en los niños pretérmino.

6.2.7. Relación entre el valor del IPAm y los parámetros espirométricos:

Analizando la relación estadística entre el IPAm, valores espirométricos obstructivos (tabla 84) y valores de la FeNO elevados, en ambos grupos, hubo significación estadística (**p<0,001**), entre IPAm y valores espirométricos obstructivos y entre valor de la FeNO elevada e IPAm.

Tabla 84: Relación entre el valor del IPA modificado y presencia de valores espirométricos obstructivos.

IPAm positivo	(N)	Patrón obstructivo	
		Si	No
Pretérmino	27	26 (96,3%)	1 (3,7%)
A término	8	6 (75%)	2 (25%)
Total	35	32 (91,4%)	3 (8,6%)

6.2.8. Relación entre bronquiolitis previa, sibilancias recurrentes y diagnóstico de asma según ISAAC, con otras variables:

En este apartado se analizan las variables de morbilidad respiratoria con otras variables del estudio (prematuridad, VRS, Palivizumab, dermatitis atópica, tratamiento de base).

Resultados

6.2.8.1. Bronquiolitis

Hubo una relación estadísticamente significativa entre las variables “bronquiolitis” y “prematuridad”. Tabla 85. Del total de niños del estudio, 109 (47%) fueron diagnosticados de bronquiolitis. De ellos, 66 (56,9%) eran RNPT, con una EG media de 34,6 semanas, y 43 (37,1%) eran RN a término, con una EG media de 39,6 semanas. Del total que no tuvieron bronquiolitis 53% (N 123) (N 73 de los RNAT, 62,9%) tenían una EG media de 39,8 semanas. Hubo significación estadística (**p<0,001**) al estudiar la relación entre prematuridad y diagnóstico de bronquiolitis.

Tabla 85: Diagnóstico bronquiolitis en los RNPTy RNAT.

	(N)	Bronquiolitis	
		Si	No
Pretérmino	116	66 (56,9%)	50 (43,1%)
A término	116	43 (37,1%)	73 (62,9%)
Total	232	109 (47%)	123 (53%)

Existió una correlación lineal positiva con significación estadística (**p: 0,01**), entre la EG y la edad, en meses, en que se diagnosticó la bronquiolitis. En los RNPT la edad media del diagnóstico de bronquiolitis fue a los 47,5 meses y en los RN a término de 66,5 meses, diferencia estadísticamente significativa (**p: 0,001**).

Además, mientras que el 48,7% de los niños ingresados por bronquiolitis fueron prematuros, sólo 5,2 % de las bronquiolitis en los RNAT requirieron ingreso (**p: 0,013**). La EG media de los ingresados fue de 36,6 semanas.

Ninguno de los niños diagnosticados de bronquiolitis VRS positivo fue pretérmino (tabla 49), mientras que todas las bronquiolitis en los RNPT fueron VRS negativo (**p<0,001**). De los RNPT que presentaron bronquiolitis VRS negativa, recibieron Palivizumab 11 (16,6%). Tabla 86.

La EG media de los diagnosticados de bronquiolitis VRS positiva fue de 40 semanas ($p < 0.001$) y la de los VRS negativa de 33,6 semanas ($p < 0.001$).

Tabla 86: Relación entre profilaxis con Palivizumab en RNPT y bronquiolitis VRS.

	p-valor	EG media	Palivizumab		
			Si	No	Desconocido
Bronquiolitis VRS + (N 0)			(0%)	(0%)	(0%)
Bronquiolitis VRS – (N 66)	NS	33,6	11 (16,6%)	55 (83,3%)	(0%)
Total (N 66)			11 (16,6%)	55 (83,3%)	(0%)

6.2.8.2. Sibilancias recurrentes

El 44,8 % (N 52) de los 116 RNPT presentaron sibilancias recurrentes, que sólo se encontraron en el 31% (N 36) de los RN a término, tabla 52, ($p: 0,03$). La EG media de los niños que presentaron sibilancias recurrentes fue de 36,1 semanas, significativamente inferior a los que no la presentaron ($p: 0,03$).

Los prematuros [EG media de 33,3 semanas (DT 1 semana)] son los que presentaban sibilancias recurrentes mensuales. Presentaron sibilancias recurrentes cada 3 y cada 6 meses, el 41% y 63,9% respectivamente de los RNPT cuyas EG medias eran de 33,3 semanas (DT 1,4) y 33,8 semanas (DT 1,1), respectivamente.

Al valorar la distribución/características de las sibilancias recurrentes se comprueba que hasta los 5 años de edad son más frecuentes en los RNPT con una EG media de 33 semanas ($p < 0.001$). A partir de esta edad las sibilancias recurrentes predominan en los niños a término (40 semanas de EG media).

La tabla 87 recoge a los niños de cada grupo que desarrollaron sibilancias recurrentes tras presentar bronquiolitis [51 (98,1%) en los RNPT y 32 (88,9%) en los RN a término ($p: 0,03$).

Resultados

Tabla 87: Relación entre sibilancias recurrentes y bronquiolitis.

Sibilancias recurrentes	Número (N)	Bronquiolitis	
		Si	No
Pretérmino	52 (44,8%)	51 (98,1%)	1 (1,9%)
A término	36 (31%)	32 (88,9%)	4 (11,1%)
Total	88 (38%)	83 (94,3%)	5 (5,7 %)

En la tabla 88, se pueden observar los niños que presentaron sibilancias recurrentes junto a dermatitis atópica. De los que presentaron sibilancias recurrentes, fueron atópicos 42,3% (N 22) de los RNPT y 47,2% (N 17) de los RN a término ($p: 0,03$).

Tabla 88: Relación entre sibilancias recurrentes y dermatitis atópica.

Sibilancias recurrentes	Número (N)	Dermatitis atópica	
		Si	No
Pretérmino	52 (44,8%)	22 (42,3%)	30 (57,7%)
A término	36 (31%)	17 (47,2%)	19 (52,8%)
Total	88 (38%)	39 (44,3%)	49 (55,7%)

El tratamiento fue domiciliario en el 90,4% (N 47) de los RNPT con sibilancias recurrentes, y en el 83,3% (N 30) de los niños a término. Aunque sin significación estadística.

Analizando el uso, o no, de tratamiento de base en la última visita del estudio, a los 6-8 años de edad, 24,1% (N 28) de los RNPT y 19% (N 22) de los a término lo habían usado en los años previos.

Hasta los 6 años de edad los RNPT [EG media de 34,8 semanas (DT 1,3)] utilizaron con mayor frecuencia tratamiento de base ($p<0,001$). Después lo siguieron utilizando 6% (N 7) de los RNPT y 7,8% (N 9) de los a término. Sin

embargo, la relación entre tratamiento de base y prematuridad, o EG, hasta la edad de 8 años, no fue estadísticamente significativa.

Nunca habían usado tratamiento de base 75,9% (N 88) de los RNPT y 81% (N 94) de los a término. La EG media de los que no habían usado tratamiento fue de 36,7 semanas (DT 3,21).

El tipo de tratamiento de base utilizado fue montelukast y budesonida inhalada por separado o combinadas y, en algunos casos, antihistamínicos. Destacó que la combinación montelukast y budesonida fue usada por el 70% (N 81) de los RNPT (EG media 35,4 semanas con DT 3,3) y la budesonida sola por el 64,6% (N 75) de los a término (EG media 37,8 semanas con DT 3). De nuevo, la relación entre tipo de tratamiento de base y prematuridad, o EG, no fue estadísticamente significativa.

6.2.9. Asma

6.2.9.1. Diagnóstico de asma por cuestionario ISAAC.

Dado que la pregunta 2 es la que mejor se correlaciona con el diagnóstico de asma en los estudios de validación del cuestionario ISAAC, tomamos en nuestros niños la respuesta afirmativa a la misma como criterio de diagnóstico clínico de asma. Los niños que contestaron afirmativamente la pregunta 2 del cuestionario fueron 27 (23,3%) de los RNPT y 8 (6,9%) de los RN a término (**p 0,020**). Tabla 89.

Tabla 89: Asma según cuestionario ISAAC.

	Número (N)	Encuesta ISAAC (asma)	
		Si	No
Pretérmino	116	27 (23,3%)	89 (76,7%)
A término	116	8 (6,9%)	108 (93,1%)
Total	232	35 (15%)	197(84,9%)

Resultados

6.2.9.2. Diagnóstico de asma por cuestionario ISAAC y espirometría, FeNO, atopia.

A continuación, para contribuir al diagnóstico de asma se analizaron conjuntamente las manifestaciones clínicas (cuestionario ISAAC y anamnesis de la última visita del estudio), los valores de la espirometría, FeNO y atopia.

Los valores **espirométricos** medios obtenidos a los 6-8 años de edad, fueron normales en ambos grupos, y se exponen en la tabla 90.

Tabla 90: Valores espirométricos.

Valor medio	FEV1 %	FVC %	MEF 25/75 %	FEV1/FVC %	FEV1 postbroncodilatación, respecto al valor basal
RNPT (116)	90,24	85,33	100,37	108,39	7,80
RN a término (116)	96,00	88,26	106,41	112,3	5,42
p valor	p0,001	N.S.	p0,030	p0,000	N.S.

Teniendo en cuenta las DT de los valores espirométricos, que son amplias, (tabla 65), se aprecia que –en algunos casos- alcanzan valores que permiten diagnosticar la existencia de un patrón obstructivo en ambos grupos. Del total de niños del estudio el 15,5% (N 36) (23,3% N 27, RNPT y 7,7% N 9 RNAT) presentaron un patrón obstructivo. Tabla 91.

Todos los niños que fueron diagnosticados de asma por el cuestionario ISAAC también presentaron patrón obstructivo en la espirometría. Tan sólo un niño, de los nacidos a término, presentó un patrón obstructivo sin haber referido sintomatología, en los 12 meses previos, por el cuestionario ISAAC.

Tabla 91: Patrón obstructivo.

	Número (N)	Patrón obstructivo	
		Si	No
Pretérmino	116	27 (23,3%)	89 (76,7%)
A término	116	9 (7,7%)	107 (92,2%)
Total	232	36 (15,5%)	191 (82,3%)

Al analizar las correlaciones lineales entre los distintos parámetros espirométricos y entre éstos, la EG y el valor de la FeNO:

- Hubo relación estadísticamente significativa (**p<0,001**) entre prematuridad, FeNO y los parámetros espirométricos obstructivos.
- La EG se correlacionó linealmente y con significación estadística, con la FEV1/FVC (r 0,266) (**p: 0,01**) y con el FEV1 (r 0,155) (**p: 0,05**).

Por tanto existieron débiles correlaciones lineales positivas de la EG con los valores espirométricos que indicaban patrón obstructivo. El resto de correlaciones no fueron estadísticamente significativas.

Al analizar conjuntamente las respuestas obtenidas en el cuestionario ISAAC para el asma y el valor elevado (> 20 ppb) de **la FeNO**, se observó una relación significativa (**p<0,001**).

El 100%, N 27 de los RNPT y 100%, N 8 de los RN a término diagnosticados de asma según el cuestionario ISAAC presentaron también un valor de la FeNO superior a 20 ppb. Tabla 92.

Tabla 92: Diagnóstico de asma por cuestionario ISAAC y valor de FeNO.

Asma por ISAAC	Número (N)	FeNO elevado	
		Si	No
Pretérmino	27 (23,3%)	27 (100%)	(0%)
A término	8 (6,9%)	8 (100%)	(0%)
Total	35 (15%)	35 (100%)	(0%)

Resultados

Existió también una relación estadísticamente significativa entre diagnóstico de asma por cuestionario ISAAC y dermatitis atópica en la edad de lactante (**p: 0,047**). Tabla 93.

Tabla 93: Diagnóstico de asma (ISAAC) frente a dermatitis atópica en edad lactante.

Recién nacido pretérmino			Dermatitis atópica edad lactante		Total
			Negativo	Positivo	
Si	Asma según ISAAC	Si	3 (2,6%)	24 (20,7%)	27 (23,3%)
		No	78 (67,2%)	11 (9,5%)	89 (76,7%)
	Total		81 (69,9%)	35 (30,2%)	116 (100%)
No	Asma según ISAAC	Si	4 (3,4%)	4 (3,4%)	8 (6,9%)
		No	60 (51,7%)	48 (41,4%)	108 (93,1%)
	Total		64 (55,1%)	52 (44,8%)	116 (100%)

Del mismo modo, la relación entre diagnóstico de asma por cuestionario ISAAC y dermatitis atópica en la edad escolar fue estadísticamente significativa (**p<0,001**). Tabla 94.

Tabla 94: Diagnóstico asma (ISAAC) frente a dermatitis atópica en edad escolar.

Recién nacido pretérmino			Dermatitis atópica edad escolar		Total
			Negativo	Positivo	
Si	Asma según ISAAC	Si	22 (19%)	5 (4,3%)	27 (23,3%)
		No	85 (73,3%)	4 (3,4%)	89 (76,7%)
	Total		107 (92,3%)	9 (7,7%)	116 (100%)
No	Asma según ISAAC	Si	4 (3,4%)	4 (3,4%)	8 (6,9%)
		No	78 (67,2%)	30 (25,9%)	108 (93,1%)
	Total		82 (70,7%)	34 (29,3%)	116 (100%)

6.2.9.3. Análisis de la relación entre encuesta ISAAC y prick cutáneo, IgE y eosinofilia sangre periférica.

No hubo relación estadísticamente significativa entre el diagnóstico de asma según el cuestionario ISAAC y el prick cutáneo. Tabla 95.

Tabla 95: Diagnóstico de asma (ISAAC) frente a prick cutáneo.

Recién nacido pretérmino			Prick cutáneo		Total
			Negativo	Positivo	
Si	Asma según ISAAC	Si	25 (21,5%)	2 (1,7%)	27 (23,3%)
		No	85 (73,3%)	4 (3,4%)	89 (76,7%)
	Total	110 (94,8%)	6 (5,1%)	116 (100%)	
No	Asma según ISAAC	Si	4 (3,5%)	4 (3,5%)	8 (6,9%)
		No	88 (75,9%)	20 (17,2%)	108 (93,1%)
	Total	92 (79,3%)	24 (20,7%)	116 (100%)	

La relación entre diagnóstico de asma por cuestionario ISAAC y valor de IgE en sangre periférica fue estadísticamente significativa tanto en los RNPT (**p: 0,017**) como en los a término (**p: 0,017**). Tabla 96.

Tabla 96: Diagnóstico de asma (ISAAC) frente a valor de IgE.

Recién nacido pretérmino			IgE		Total
			Normal	Elevada	
Si	Asma según ISAAC	Si	23 (19,8%)	4 (3,4%)	27 (23,3%)
		No	82 (70,7%)	7 (6%)	89 (76,7%)
	Total	105 (90,5%)	11 (9,5%)	116 (100%)	
No	Asma según ISAAC	Si	7 (6%)	1 (0,9%)	8 (6,9%)
		No	103 (88,8%)	5 (4,3%)	108 (93,1%)
	Total	110 (94,8%)	6 (5,2%)	116 (100%)	

Resultados

No hubo relación entre diagnóstico de asma por cuestionario ISAAC y valor de eosinófilos en sangre periférica Tabla 97.

Tabla 97: Diagnóstico de asma (ISAAC) frente a valor de eosinófilos.

Recién nacido pretérmino			Eosinófilos		Total
			Inferior al 4%	Superior al 4%	
Si	Asma según ISAAC	Si	23 (19,8%)	4 (3,5%)	27 (23,3%)
		No	77 (66,4%)	12 (10,3%)	89 (76,7%)
	Total		100 (86,2%)	16 (13,8%)	116 (100%)
No	Asma según ISAAC	Si	5 (4,3%)	3 (2,6%)	8 (6,9%)
		No	98 (84,5%)	10 (8,6%)	108 (93,1%)
	Total		103 (62,9%)	13 (11,1%)	116 (100%)

6.2.9.4. Diagnóstico de asma.

Valorando conjuntamente las respuestas al cuestionario ISAAC para el asma, los valores de la FeNO, los parámetros espirométricos y la existencia de atopia en cada uno de los grupos, **se han definido como asmáticos** a 35 de los 232 niños del estudio (15,1 %), 27 de los cuales (23,3%) eran RNPT y sólo 8 (6,9%) a término, diferencia con significación estadística (**p<0,001**). Tabla 98.

En ambos subgrupos se encontró una relación significativa entre el **IPA modificado** positivo y el diagnóstico de asma (**p<0,001**). Todos los niños del estudio con IPAm positivo fueron diagnosticados de asma.

Tabla 98: Diagnóstico de asma.

	Número (N)	Asma	
		Si	No
Pretérmino	116	27 (23,3%)	89 (76,7%)
A término	116	8 (6,9%)	108 (93,1%)
Total	232	35 (15,1%)	197(84,9%)

Hubo significación estadística ($p < 0,001$) en la relación entre presencia de sibilancias recurrentes y diagnóstico de asma en los dos grupos. Habían presentado sibilancias recurrentes 27 de los 35 niños asmáticos [74,1% (N 20) de los RNPT y 87,5% (N 7) de los RNAT]. Tabla 99.

Tabla 99: Asma/sibilancias recurrentes.

Asma	Número (N)	Sibilancias recurrentes	
		Si	No
Pretérmino	27 (23,3%)	20 (74,1%)	7 (25,9%)
A término	8 (6,9%)	7 (87,5%)	1 (12,5%)
Total	35 (15,1%)	27 (77,1%)	8 (22,8%)

En los dos grupos existió significación estadística entre diagnóstico de asma, dermatitis atópica ($p: 0,001$) e IgE elevada ($p: 0,049$). No hubo significación estadística entre diagnóstico de asma y prick cutáneo positivo ni con eosinofilia en sangre periférica.

De los niños que presentaron dermatitis atópica en la edad de lactante, 68,6% (N 24) de los RNPT y 7,6% (N 4) de los RN a término, fueron diagnosticados de asma. ($p: 0,019$). Tabla 100.

Resultados

Y de los 43 niños que presentaron dermatitis atópica a la edad de 6-8 años, 5 (55,5%) de los RNPT y 4 (11,8%) de los RN a término fueron diagnosticados de asma. ($p < 0,001$) Tabla 101.

Tabla 100: Dermatitis atópica en edad de lactante frente a asma.

Dermatitis atópica en edad lactante	Número (N)	Asma	
		Si	No
Pretérmino	35 (30,2%)	24 (68,6%)	11 (31,4%)
A término	52 (44,8%)	4 (7,6%)	48 (92,3%)
Total	87 (37,5%)	28 (32,2%)	59 (67,8%)

Tabla 101: Dermatitis atópica a edad de 6-8 años frente a asma.

Dermatitis atópica a 6-8 años	Número (N)	Asma	
		Si	No
Pretérmino	9 (7,7%)	5 (55,5%)	4 (44,4%)
A término	34 (29,3%)	4 (11,8%)	30 (88,2%)
Total	43 (18,5%)	9 (20,9%)	34 (79,1%)

De los 17 niños que presentaron valores de IgE elevados en sangre periférica, 54,5%, N 6 de los RNPT y 100% (N 6) de los a término, presentaron asma. ($p: 0,049$) Tabla 102.

Tabla 102: IgE elevada frente a asma.

IgE elevada	Número (N)	Asma	
		Si	No
Pretérmino	11 (9,5%)	6 (54,5%)	5 (54,5%)
A término	6 (5,2%)	6 (100%)	0 (0%)
Total	17(7,3%)	12 (70,6%)	5 (29,4%)

Hubo significación estadística ($p < 0,001$) entre diagnóstico de asma y uso de antibióticos, tanto durante los primeros tres años de vida como posteriormente. Este uso ocurrió en el 46,5% (N 54) en los RNPT y 55,2% (N 64) de los RN a término. Tabla 103. De los 54 pretérminos que los recibieron, 19 fueron diagnosticados de asma (35,2%) frente a 3 (4,7%) de los nacidos a término.

Tabla 103: Relación entre uso de antibióticos los primeros tres años de vida y asma.

Antibióticos primeros tres años vida	Número (N)	Asma	
		Si	No
Pretérmino	54 (46,5%)	19 (35,2%)	35 (64,8%)
A término	64 (55,2%)	3 (4,7%)	61 (95,3%)
Total	118 (50,8%)	22 (18,2%)	96 (81,3%)

La utilización de antibióticos tras los primeros tres años de vida ocurrió en el 85% (N 99) en los RNPT y 94% (N 109) en los RN a término. Tabla 104. De los que los usaron, no fueron diagnosticados de asma 74,7% (N 74) de los RNPT y 92,7% (N 101) de los nacidos a término.

Tabla 104: Relación entre uso de antibióticos tras los tres primeros años de vida y asma.

Antibióticos tras los tres años vida	Número (N)	Asma	
		Si	No
Pretérmino	99 (85%)	25 (25,2%)	74 (74,7%)
A término	109 (94%)	8 (7,3%)	101 (92,7%)
Total	208 (89,6%)	33 (15,9%)	175 (84,1%)

6.2.10. Análisis del cuestionario de calidad de vida (TAPQOL)

El cuestionario de calidad de vida (TAPQOL) se entregó a lo largo del estudio en varias ocasiones. La puntuación media del TAPQOL tanto en los niños que fueron diagnosticados de asma como en los que no, fue similar: de 18,2 (DT 9,9) y 18,9 (DT 8,3) respectivamente, sin hallar significación estadística al analizarlos con la prueba de significación ANOVA. Tabla 105.

Tabla 105: TAPQOL frente al diagnóstico de asma.

	TAPQOL		
	N	Media	Desv. típ.
Asma Si	35	18,2	9,9
Asma No	197	18,9	8,3
Total	232	18,8	8,5

6.3. ANÁLISIS MULTIVARIANTE

En este apartado se han analizado los factores de riesgo y protección frente a la morbilidad respiratoria (bronquiolitis y asma), valorando si alguno de ellos influyó de modo diferente en los RNPT (32 a 35 semanas de EG) y en los RN a término.

6.3.1. Factores de riesgo de bronquiolitis.

Se analizaron por grupos (RNPT y RN a término) los posibles factores de riesgo que hubieran podido influir en el desarrollo de bronquiolitis y de asma, en los niños de nuestro estudio.

Se utilizó la Odds ratio y un intervalo de confianza del 95% para determinar la significación de los factores encontrados y se ajustaron los

resultados por grupos mediante un estudio de comparaciones múltiples. (tabla 106-107):

En los RNPT:

❖ *Factores de riesgo de bronquiolitis:*

- Hermanos mayores: OR 5.8, 1.11 - 2.08; **p 0,016.**
- Alergia en la madre: OR 2.1, 1.07 - 4.1; **p 0,019.**
- Sexo femenino: OR 2, 1.2 - 3.15; **p 0,02.**
- Hábitat urbano: OR 1.7, 1.15 - 2.4; **p 0,05.**
- Dermatitis atópica: OR 1.6, 1.2 - 2.3; **p 0,03.**
- Etnia caucásica: OR 1.58, 1.20 - 2.10; **p 0,001.**
- Edad madre superior a 32 años: OR 1.56, 1.17 - 2.06; **p 0,022.**
- Bajo peso al nacimiento: OR 1.56, 1.17 - 2.01; **p 0,020.**
- Factor de riesgo el mes de nacimiento: OR 1.56, 1.17 - 2.07; **p 0,020.**
- Asistencia a guardería: OR 1.4, 1.0 - 1.9; **p 0,040.**

❖ *Factores protectores de bronquiolitis:*

- No fumar el padre durante el embarazo: OR 0.65, 0.49- 0,85; **p 0,01.**
- FIV: OR 0.59, 0.45 - 0.76; **p 0,050.**
- Embarazo múltiple: OR 0.43, 0.25- 0.73; **p 0,020.**
- Lactancia materna: OR 0.37, 0.17 - 0.822; **p 0,013.**
- La ganancia de peso inferior a dos percentiles el primer año de vida: OR 0.37, 0.2 - 0.67; **p 0,010.**

En los RN a término:

❖ *Factores de riesgo de bronquiolitis*

- Asma en la madre: OR 8.3, 2.5 - 27.45; **p< 0,01.**
- Hermanos mayores: OR 7.47, 2,8 - 19,9; **p< 0,01.**
- Padre fumador en el embarazo: OR 3.2, 1.47 - 7.06; **p 0,003.**
- Dermatitis atópica: OR 2.37, 1.1 - 5.1; **p 0,027.**

Resultados

❖ *Factores protectores de bronquiolitis:*

- FIV: OR 0.34, 0.26 - 0.44; **p 0,001.**

6.3.2. Factores de riesgo de asma.

Siguiendo el mismo procedimiento anterior los factores de riesgo de asma (tabla 106-107) según los resultados de nuestro estudio fueron:

En RNPT:

❖ *Factores de riesgo de asma:*

- Hermanos mayores: OR 4.77, 2.24 - 10.16; **p<0,001.**
- Alergia en el padre: OR 3.60, 1.58 – 8.20; **p 0,040.**
- Dermatitis atópica en edad escolar: OR 3.30, 1.64 - 6.65; **p 0,020.**
- Dermatitis atópica en periodo de lactante: OR 2.41, 1.11 - 5.2; **p 0,020.**
- Uso de antibióticos los primeros tres años de vida: OR 2.36, 1.25 - 4.47; **p 0,005.**
- Etnia caucásica: OR 1.77, 1.05 - 2.98; **p 0,030.**

❖ *Factores protectores de asma:*

- Ganancia de peso igual o superior a tres percentiles: OR 0.65, 0.45 - 0.99; **p 0,030.**

En RN a término:

❖ *Factor de riesgo de asma:*

No factores de riesgo significativos.

Tabla 106: Análisis multivariante de los factores de riesgo/protectores de bronquiolitis y asma en RNPT.

	Bronquiolitis		Asma	
	OR (IC 95 %)	p valor	OR (IC 95 %)	p valor
Hermanos mayores	OR 5,8, IC 1,11- 2,08	p0,016	OR 4,77, IC 2,24 - 10,16	P<0,001
Alergia madre	OR 2,1, IC 1,07 - 4,1	p0,019		
Sexo femenino:	OR 2, IC 1,2- 3,15	p0,020		
Hábitat urbano	OR 1,7, IC 1,15 - 2,4	p0,050		
Dermatitis atópica en el lactante	OR 1,6, IC 1,2 - 2,3	p0,030	OR 2,41, IC 1,11 a 5,2	p0,020
Etnia caucásica	OR 1,58, IC 1,20 - 2,10	p0,001	OR 1,77 IC 1,05 - 2,98	p0,030
Edad madre superior a 32 años	OR 1,56 IC 1,17- 2,06	p0,022		
Bajo peso al nacimiento	OR 1,56, IC 1,17 - 2,01	p0,020		
Factor de riesgo el mes de nacimiento	OR 1,56, IC 1,17- 2,07	p0,020		
Asistencia a guardería	OR 1,4, IC 1,0 -1,9	p0,040		
Uso de antibióticos los tres primeros años de vida			OR 2,36, IC 1,25-4,47	p0,005
No fumar el padre durante el embarazo fue factor protector de bronquiolitis	OR 0,65, IC 0,49-0,85	p0,01		
FIV	OR 0,59, IC 0,45-0,76	p0,050		
Embarazo múltiple	OR 0,43, IC 0,25-0,73	p0,020		
LM	OR 0,37, IC 0,17-0,822	p0,013		
La ganancia de peso inferior a dos percentiles el primer año de vida	OR 0,37, IC 0,2-0,67	p0,010		
Alergia padre			OR 3,60, IC 1,58-8,20	p0,040
Dermatitis atópica edad escolar			OR 3,30, IC 1,64-6,65	p0,020
Ganancia peso igual o superior a tres percentiles			OR 0,65 IC 0,45 -0,99	p0,030

Resultados

Tabla 107: Análisis multivariante de los factores de riesgo/protectores de bronquiolitis y asma en RN a término.

	Bronquiolitis		Asma	
	OR (IC 95 %)	p valor	OR (IC 95 %)	p valor
Asma madre	OR 8,3, IC 2,5-27,45	P<0,001		
Hermanos mayores	OR 7,47, IC 2,8 -19,9	P<0,001		
Padre fumador durante el embarazo	OR 3,2, IC 1,47-7,06	p 0,003		
Dermatitis atópica edad de lactante	OR 2,37, IC 1,1-5,1	p 0,027		
FIV	OR 0,34 IC 0,26-0,44	p 0,001		

7. DISCUSIÓN

7. DISCUSIÓN

La investigación sobre factores de riesgo de morbilidad respiratoria tanto precoz como tardía ha sido objeto de múltiples estudios, la mayoría realizados en niños nacidos a término y sin enfermedad respiratoria previa, aunque también existen otros en RNPT, sobre todo en los grandes pretérminos (nacidos con una EG entre la 28 y la 31 semanas más 6 días). El gran número de factores que pueden influir en la morbilidad tardía de un individuo, así como las múltiples combinaciones posibles de estos factores hacen más difícil su identificación.

En este trabajo analizamos la morbilidad respiratoria en dos grupos de niños, los nacidos prematuros moderados/tardíos (32 a 35 semanas de EG), y los nacidos a término (a partir de la semana 37 de EG). Además, se han tratado de estudiar los factores de riesgo y protección descritos hasta el momento (algunos confirmados y otros no), y valorarlos comparativamente en los dos grupos de estudio.

7.1. DATOS DE PARTICIPACIÓN.

Se trata de un estudio analítico, epidemiológico, observacional, longitudinal de seguimiento prospectivo, de casos y controles, diseñado para conocer la morbilidad respiratoria en RN pretérminos (32 a 35 semanas de EG) y compararlos con RN a término.

El número de pacientes incluidos en el trabajo fue la suma de los dos grupos de estudio, el de prematuros de 32 a 35 semanas nacidos durante un periodo de 18 meses consecutivos, desde octubre del 2006 hasta abril 2008 y el mismo número de niños nacidos a término y en las mismas fechas. Se incluyeron igual número de niños y niñas en cada grupo. En total fueron 232 niños, 116 RNPT y 116 RN a término. 72 (62,1%) de los RNPT y 71 (61,2%) de los RN a término fueron del sexo masculino. En estudios previos como SAREPREM³³ realizado con el mismo fin la distribución por sexos fue similar.

Discusión

La etnia predominante ha sido la caucásica, con muy bajo número de niños pertenecientes a otras razas.

Se realizó la valoración de los niños hasta la edad de 6-8 años, consiguiendo el seguimiento completo de todos ellos. Algunas de las visitas, las que no requerían la presencia del niño y para facilitar la continuidad, se hicieron telefónicamente. Otros estudios^{40,42} mantuvieron los controles hasta los 5 años de edad. Un estudio similar, nacional, sobre salud respiratoria (SAREPREM)³³, alcanzó un 78,4% de seguimiento pero sólo se realizó hasta la edad de tres años.

7.2. MORBILIDAD PERINATAL, NEONATAL, RESPIRATORIA PRECOZ Y DATOS POSTNATALES.

7.2.1. Morbilidad perinatal.

Al comparar en ambos grupos (casos/controles), la **edad de las madres**, no se obtuvo significación estadística. La edad media materna de los RNPT fue de 32,2 años con un rango de 23 a 42 años, y la de los RN a término de 32,7 años con rango de 19 a 44 años. En estudios similares en prematuros tardíos^{33,42,109}, la edad media de las madres fue semejante (31,8 con DT de 5,5 años).

No se encontraron diferencias significativas en el **hábito tabáquico** ni en el número de cigarrillos consumidos en ambos grupos.

El **lugar de fumar** de ambos padres durante el embarazo fue diferente en los dos grupos. Los padres de los RNPT fumaban más fuera del domicilio a diferencia de los padres de los RNAT. En cambio las madres de los RNPT fumaban más dentro del domicilio que las de los RNAT.

Comparando estos datos con otros estudios^{33,100,102,109}, llama la atención el alto porcentaje de madres fumadoras en nuestro estudio (30,2% en RNPT/ 40,5% RN a término) frente al 24,2% de estudios previos recientes³³. Sin embargo este dato, ni se ha relacionado en nuestro estudio con la

prematuridad, ni parece contribuir a incrementar la morbilidad respiratoria perinatal de los niños, a diferencia de lo aportado por otros investigadores donde el tabaquismo materno es considerado riesgo de morbilidad respiratoria ^{100,102,105,108,109,124}.

Los familiares (tanto de primer como de segundo grado) de los RN a término resultaron ser los más **alérgicos y asmáticos**. Sin embargo, no hubo diferencias en el porcentaje de madres alérgicas de uno u otro grupo (17,2% *versus* 18,1%) que fue inferior al obtenido en el estudio español de 2015³³ donde ascendía al 41,3%. Tampoco se encontraron diferencias significativas en cuanto al asma materno entre ambos grupos (7,8% RNPT/15,5% RN a término) con resultados similares a los del estudio nacional³³. En cambio, los padres de los RN a término fueron significativamente más alérgicos y asmáticos, lo que – por tanto- no ha constituido riesgo de prematuridad. En el estudio SAREPREM³³ no se encontraron resultados significativos respecto a la alergia o asma de los padres.

La **FIV** predominó significativamente en el grupo de niños pretérmino, pudiendo ser considerada como factor de riesgo de prematuridad y de gestaciones múltiples. La fecundación *in vitro* se ha asociado a nacimientos prematuros, cesárea, gestaciones múltiples y bajo peso al nacimiento.^{197,198}

En nuestro estudio, la **diabetes gestacional, preeclampsia, y corioamnionitis** afectaron también más a los nacimientos prematuros con diferencias significativas¹⁹⁹. Aún así, nuestros casos son muy inferiores a los publicados por Dars et al en 2014¹⁹⁹, que describen un 12% de corioamnionitis en los nacimientos prematuros, o por Lee et al. en 2013²⁰⁰ que detectan esta patología en el 24 % de los niños de su cohorte de RN de 34-36 semanas de EG, frente al 4,3% de nuestro grupo de prematuros.

La preeclampsia afecta al 4-8% de las gestaciones y también se la relaciona con nacimientos prematuros²⁰¹. En nuestro estudio 8,2% de las madres de prematuros la habían presentado, porcentaje similar a lo descrito previamente²⁰¹.

Discusión

El número de **cesáreas** fue significativamente mayor en los RNPT (62,1%), equivalente al obtenido en SAREPREM³³ donde alcanzaron el 58,7%. Sin embargo en los RNAT, los partos vaginales ocurrieron en el 100% (81% vaginal y 19% vaginal instrumentado). El predominio de cesáreas en las gestaciones de RN pretérmino pudo estar relacionada con la mayor tasa de enfermedad perinatal en este grupo²⁰². A su vez, los nacimientos por cesárea son responsables de mayor enfermedad respiratoria perinatal inmediata (taquipnea transitoria), como corrobora Luca et al. en 2009²⁰³ al referir menor morbilidad respiratoria en los nacidos por parto vaginal respecto a cesárea.

No hubo diferencias en el valor medio del **Apgar** al minuto y a los 5 minutos de vida en los dos grupos, siendo los valores de este parámetro normales (9/10), en ambos. Nuestros resultados difieren de los de Teune et al.²⁰⁴, quienes describen, un Apgar a los 5 minutos menor de 7 en el 2,7% de los RNPT de 34 y la 37 semanas, frente al 0,9% en los RN a término.

Es bien sabido^{205, 206} que la prematuridad es responsable del bajo peso al nacimiento con toda la morbilidad neonatal inmediata que ello puede suponer.

Como era de esperar por el diseño del estudio, hubo diferencias significativas en la EG media de nuestros niños (de 33 semanas y 6 días en el grupo de los RNPT, frente a 40 semanas y 1 día en los RN a término). Estos resultados son similares a los de Pérez-Yarza et al.³³ en cuanto a la distribución en semanas de la EG de los pretérminos (28,4% de 32 semanas, 22,4% de 33 semanas, 30,2% 34 semanas y 18,9% de 35 semanas).

El peso al nacimiento fue menor en el grupo de los RNPT (media de 1941,6 gramos frente a los 3377,4 gramos de los RN a término), con diferencias significativas. El peso medio de los RNPT del estudio SAREPREM³³ fue muy similar al nuestro. El 93,1% de los RNPT presentaron bajo peso al nacer frente a ninguno de los no pretérmino, por lo que la prematuridad fue riesgo de bajo peso. El número de bajos pesos entre los RNPT de nuestro estudio fue mayor que en el SAREPREM³³ donde sólo lo fueron el 19,5%.

7.2.2. Morbilidad neonatal.

Según algunos estudios, la morbilidad neonatal de los RNPT tardíos en los primeros días de vida es superior a la de los RN a término^{3,207}.

El listado de causas de morbilidad neonatal es amplio siendo la más frecuente la hiperbilirrubinemia. Melamed et al²⁰⁷ refirieron ictericia en el 18% de los RNPT frente al 2,5% en RN a término; sepsis en el 0,4% de los RNPT, frente al 0,04% en los RN a término; hipoglucemia (6,8% *versus* 0,4%); dificultad respiratoria (4,2% *versus* 0,1%); y problemas de alimentación; apneas e inestabilidad térmica.

Nuestros resultados son similares o algo superiores a otros estudios,²⁰⁷ dado que los RNPT presentaron ictericia en el 30,2% de los casos y sepsis en el 0,9%. Destaca la escasa morbilidad neonatal de los RN a término, que presentaron ictericia sólo en 3,4% y ninguno sepsis.

7.2.3. Morbilidad respiratoria precoz.

Para Hibbard et al. en 2010⁹ la morbilidad respiratoria en los RN pretérmino de 34-35 semanas de EG fue superior a la encontrada en EG mayores. En sus aportaciones precisaron oxígeno 8,3% de los RN de 34 semanas y 4,9% de los de 35 semanas; fue necesaria la intubación en el 2,9% de los niños de 34 semanas y en el 1,5% de los de 35 semanas, y ventilación no invasiva, modo CPAP, en el 8,5% de los de 34 semanas y 5% de los nacidos con 35 semanas.

En nuestro estudio 71,6% de los RNPT y 97,4 % de los RN a término no presentó enfermedad respiratoria, siendo la prematuridad factor de riesgo para morbilidad respiratoria precoz. El 28,4% de los RNPT precisaron oxígeno suplementario durante los primeros días de vida, con diferencia significativa frente al 2,6% de los RN a término ($p<0,001$). Estos resultados fueron claramente superiores al 8,3% referido por Hibbard et al. en 2010⁹. La FiO₂

Discusión

media utilizada en los RNPT de nuestra serie fue, sin embargo, baja (0,23 *versus* 0,22 en los a término). Esta mayor necesidad de oxigenoterapia en los RNPT, es referida también en otros estudios^{9,12}

Teune et al. en 2011²⁰⁴, estudiando conjuntamente prematuros tardíos y nacidos a término, describieron mayor riesgo de dificultad respiratoria de estos neonatos frente a los a término (RR 17,3, IC al 95% 9,8 a 30,6).

En nuestro grupo de prematuros tardíos la morbilidad respiratoria neonatal inmediata fue significativamente superior (enfermedad de membrana hialina 14,7%, taquipnea transitoria 11,2%, neumotórax 1,7 % y neumonía 0,9%), a la de los RN a término que presentaron, únicamente, taquipnea transitoria en el 2,6% de los casos. Nuestros resultados revelan que la morbilidad respiratoria inmediata es ligeramente superior a la encontrada en otros estudios como el Consortium on Safe Labor y Hibbard et al., de 2010⁹, (10,5% distrés respiratorio, 6,4% taquipnea transitoria, 1,5% neumotórax, 1,6% fallo respiratorio).

Está descrito que, en el prematuro tardío, es más frecuente la necesidad de ventilación asistida, que en los RN a término^{9,204}. A este respecto, el número de niños prematuros ventilados mecánicamente en nuestro estudio (19,8% intubación y 23,3% CPAP) fue superior a los de Hibbard 2010⁹ que describían necesidad de intubación en el 2,9% de los niños de 34 semanas de EG y 1,5% de los de 35 semanas, y de ventilación no invasiva, modo CPAP, en el 8,5% de los de 34 semanas y 5% de los nacidos con 35 semanas.

Igualmente Gouyon et al. en 2012²⁰⁸, describieron en los RNPT tardíos, uso de CPAP y de ventilación mecánica invasiva en el 30%, datos superiores a los de nuestro estudio, donde ninguno de los RN a término precisó ventilación mecánica invasiva (intubación), lo que resultó significativo respecto al 19,8% de los RNPT que sí la necesitaron. En cuanto a la ventilación mecánica no invasiva (CPAP); no la requirió ningún RN a término frente al 23,3% de los RNPT.

7.2.4. Datos postnatales.

Al estudiar el *tipo de lactancia* utilizada, existieron diferencias significativas notables siendo la lactancia materna la usada más frecuentemente en los RN a término (75% frente a 32,3% en los RNPT), y la artificial en los RNPT (44% frente al 19,8% de los RN a término). El nacimiento prematuro y el bajo peso, sus consecuencias maternas y neonatales así como el estrés psicológico de la madre por el parto adelantado y el probable ingreso de su hijo, son motivos que pueden explicar el fracaso de la lactancia materna o la necesidad de plantear una lactancia mixta.²⁰⁹

En España, desde 2001, están en funcionamiento bancos de leche para poder proporcionar este valioso alimento a los neonatos prematuros. Actualmente existen siete en activo (Palma de Mallorca 2001, 12 Octubre Madrid 2007, La Fe de Valencia 2010, Virgen de las Nieves Granada 2010, Barcelona 2011, Zaragoza 2011, Mérida 2012).

En nuestro estudio, la **lactancia materna** fue un factor protector para bronquiolitis en los RNPT. Fue más duradera en los nacidos no pretérmino, puesto que a los treinta y seis meses la seguían utilizando 5,2% de ellos frente al 2,6% de los RNPT. La duración de la misma no demostró ser un factor protector significativo de bronquiolitis ni de asma en ninguno de los dos grupos. En el estudio de Pérez-Yarza³³ (SAREPREM), se describe como factor de riesgo no significativo para bronquiolitis una duración de la lactancia materna mayor de 90 días.

El **mes de nacimiento** (julio a diciembre), según nuestros resultados fue un factor de riesgo significativo de bronquiolitis (p: 0,02) en el grupo de los RNPT lo que no coincide con los del estudio SAREPREM³³, que no encuentra significativo ningún mes de nacimiento para padecer esta enfermedad. Otros autores^{79,80,81,82} sí que definen como factor de riesgo haber nacido entre el 15 de agosto y finales de diciembre.

Con una diferencia significativa, los RNAT tenían **hermanos mayores** en mayor cuantía que los pretérmino (60,3% RN a término y 19% RNPT), lo

Discusión

que constituyó un factor de riesgo para tener una bronquiolitis en ambos grupos. Esto coincide con las conclusiones de Pérez-Yarza et al³³ que también lo definen como de riesgo de bronquiolitis [OR 1,48 (1,04 a 2,11)].

La mayoría de los niños del estudio vivían en un **hábitat urbano** (RNPT 80,2% y RN a término 70,7%), constituyendo también un factor de riesgo significativo de bronquiolitis. De este dato no se obtuvieron conclusiones en el estudio SAREPREM³³

En nuestros casos no se pudo asociar el **tabaquismo materno** con un mayor riesgo de bronquiolitis ni de asma, en ninguno de los dos grupos. Algunos estudios sobre este hábito durante la gestación, realizados en RN a término^{102,105,121,129} y pretérminos^{107,124} lo destacan como factor de riesgo de morbilidad respiratoria (bronquiolitis/asma).

El papel del **tabaquismo paterno** está menos estudiado y por ello se pueden extraer menos conclusiones, probablemente por la menor presencia de los padres en el domicilio por motivos laborales, o por el menor tiempo en contacto directo con la madre gestante o el neonato, en comparación con las madres. En el estudio de Pérez-Yarza et al³³ no se valora este “ítem”.

Nuestros resultados situaron al tabaco como factor de riesgo en los RN a término (en ellos, el hábito tabáquico del padre durante el embarazo fue factor de riesgo para bronquiolitis). No se encontraron resultados significativos para considerar al tabaco como factor de riesgo en los RNPT, pero sí para definir en este grupo de prematuros, el “no fumar el padre durante el embarazo”, como factor protector de bronquiolitis. Las diferencias significativas encontradas al diferenciar hábito tabáquico en el domicilio o fuera de él, permiten decir que el hecho de fumar los padres de los RNAT dentro del domicilio fue factor de riesgo de bronquiolitis.

La **ganancia de peso durante el primer año de vida** no resultó ser factor de riesgo para ninguno de los dos grupos. En el estudio SAREPREM³³ no se llega a ninguna conclusión respecto a la influencia ejercida por un incremento excesivo de peso durante el primer año. En nuestros resultados

una ganancia de peso inferior a dos percentiles fue factor protector de bronquiólitis en los RNPT.

Existen múltiples estudios en RN a término^{45,4,51,55} sobre riesgo de asma por ganancia ponderal postnatal excesiva. Destaca el de Yuan et al.⁴⁴ en el que se concluye que un IMC igual o superior a 2,5 g/cm en los primeros dos años de vida incrementa el riesgo de asma en los RN a término. Sonnenschein-van der Voort et al., en 2012⁵⁷ también demuestran que una ganancia ponderal acelerada durante los primeros tres meses de vida, con independencia del peso fetal, se asocia a un mayor riesgo de asma en la infancia [a sibilancias (OR 1,44 IC 95% 1,22 - 1,70); a falta de aire (OR 1,32, IC 95% 1,12 - 1,56); a tos seca (OR 1,16 IC 95% 1,01 - 1,34) y a mucosidad persistente (OR 1,30 IC 95% de 1,07 - 1,58)], pero no a eccema (OR 0,95 IC 95% 0,80 - 1,14).

En los RNPT existe menos información sobre lo que este factor representa. Destaca el trabajo de Sonnenschein-van der Voort et al. en 2014⁶² un metaanálisis de 147,252 RN, pretérminos y a término, en el que estudian la influencia de la EG, bajo peso al nacimiento y ganancia ponderal, en los primeros meses tras el nacimiento, como factor de riesgo de asma en la infancia. Describen que los niños prematuros con una ganancia de peso elevada tras el nacimiento tienen un mayor riesgo de asma (OR, 4,47 95% CI, 2,58-7,76).

La asistencia a **guardería** ha resultado ser factor de riesgo de bronquiólitis en los RNPT de nuestro estudio (OR 1,4 IC 95% 1,0 - 1,9 p: 0,04), resultados que coinciden con los del estudio SAREPREM³³ (OR = 2,30 95% CI: 1,50 a 3,53 p<0,001).

La profilaxis con **Palivizumab** en nuestros niños es difícil de evaluar ya que sólo fue administrada a 14 (12,1%) prematuros que cumplían criterios. Aún así, ninguno de los niños que recibió profilaxis con Palivizumab fue diagnosticado de bronquiólitis VRS positiva, con lo que podríamos pensar que, en ellos, dicha profilaxis resultó efectiva, sin poder catalogar este hecho como factor protector significativo. Podría tratarse de un sesgo, dado el escaso número de niños tratados. En el estudio de Pérez-Yarza et al.³³ la profilaxis con

Discusión

Palivizumab tampoco fue significativa como factor protector de bronquiolitis (OR 0,67 IC 95% de 0,43 a 1,06).

7.3. MORBILIDAD RESPIRATORIA TARDÍA Y FUNCIÓN PULMONAR.

7.3.1. Morbilidad respiratoria tardía

En los RN a término se ha descrito que un tercio presentará sibilancias recurrentes, en el contexto de infecciones respiratorias, durante los tres primeros años de vida¹³¹.

Colin et al¹² publicaron que la vulnerabilidad respiratoria de los RN pretérmino nacidos entre la 32 y la 36 semanas de EG en los años posteriores a su nacimiento, era superior a lo que tradicionalmente se había pensado, acercándose más a la presentada por los RNPT de EG inferior a las 32 semanas.

En nuestra muestra, la prevalencia de procesos respiratorios en los RNPT de 32 a 35 semanas de EG se comparó con la de RN a término. Del total de niños del estudio, 47% (n 109) fueron diagnosticados de **bronquiolitis**. De ellos, 56,9% (N 66), eran RNPT con EG media de 34 semanas más 6 días y 37,1 % (N 43) RN a término, con EG media de 39 semanas más 6 días. En nuestros resultados hubo una relación estadísticamente significativa entre bronquiolitis y prematuridad. Vemos que un tercio de los RN a término fueron diagnosticados de bronquiolitis, coincidiendo con otros estudios¹³¹ lo que ocurrió en más de la mitad de los RNPT, acercándose estos datos a los de Colin et al¹².

Nuestros resultados también fueron similares a los descritos por otros autores²¹⁰ en RNPT con EG menor de 35 semanas, quienes detectan que sólo el 31,9% no presentaron nunca sibilancias en los primeros 27 meses de vida.

Los resultados del estudio SAREPREM³³, coinciden con los nuestros, al demostrar que los RNPT estudiados presentaron durante el primer año de vida, mayor vulnerabilidad respiratoria de lo que se creía por estudios anteriores.

En nuestra serie, ningún niño diagnosticado de bronquiolitis VRS positivo fue RNPT y sólo 2,6% fueron RN a término, aunque más de la tercera parte (39,1%) de los niños que presentaron bronquiolitis nacieron en los meses de la estación del VRS^{79,81}. Según nuestros resultados los niños prematuros con bronquiolitis presentaron una mayor tasa de ingreso hospitalario (48,7% frente a 5,2%), posiblemente por una mayor gravedad de la enfermedad o por la actitud más prudente de los médicos para una mayor vigilancia de este grupo de riesgo. Por el contrario, una mayoría de RNAT con bronquiolitis fueron tratados de forma domiciliaria.

En los prematuros, la edad gestacional condicionó el diagnóstico de bronquiolitis, que fue más precoz cuanto menor era la EG con significación estadística al compararlos con el grupo de niños a término.

En los RNPT ninguna bronquiolitis fue VRS positiva. Es importante destacar que nuestro estudio no fue diseñado para realizar una investigación virológica durante las infecciones respiratorias, a pesar de lo cual la búsqueda de VRS en secreciones nasales se efectuó en todos los pretérminos y en el 12,1% (N 14) de los RN a término, en el momento de presentar la bronquiolitis. Sólo se detectó VRS en secreción nasal en tres de los RN a término.

En España, con el objetivo de investigar la relación entre prematuridad tardía y riesgo de desarrollar infección respiratoria grave por VRS se han llevado a cabo algunos estudios, como el de Carbonell-Estrany y Figueras et al. en 2004⁷⁹, donde analizaron las infecciones por VRS en niños nacidos entre la 33 y 35 semanas de EG, llegando a la conclusión de que se necesitaban más investigaciones para establecer el efecto de los factores sociales y del medio ambiente. Por eso, de nuevo este grupo, en 2004⁸⁰, desarrolla un estudio epidemiológico, prospectivo, de casos y controles, y ámbito nacional (50 hospitales españoles participantes), al que denominan FLIP 1, en RN pretérminos con esa misma EG pero que hubieran requerido ingreso

Discusión

hospitalario por infección respiratoria por VRS. Concluyen que una edad cronológica menor de 10 semanas al inicio de la estación del VRS; lactancia materna menor de 2 meses; presencia de uno o más hermanos en edad escolar o de cuatro -o más- convivientes; o una historia familiar de asma o alergia, se comportaban como factores de riesgo independientes para hospitalización por VRS⁸⁰.

Unos años más tarde, en 2008, los mismos autores en el estudio FLIP 2⁸¹, confirmaron que los factores de riesgo para ingreso hospitalario por VRS en pretérminos nacidos entre la 32 a 35 semanas de EG fueron una edad cronológica menor de 10 semanas al inicio de la estación del VRS; tener hermanos en edad escolar; asistir a guardería y el tabaquismo materno durante el embarazo⁸¹.

Tras diversos estudios^{79,80,81,82} los factores catalogados como “de riesgo” para padecer VRS son:

- Edad cronológica inferior a 10 semanas al comienzo de la estación epidémica.
- Ausencia de lactancia materna, o de duración inferior a 2 meses.
- Al menos uno de los padres fumador.
- Tener -al menos- un hermano en edad escolar (< 14 años).
- Asistencia a guardería.
- Antecedentes familiares de sibilancias.
- Condiciones de hacinamiento en el hogar (4 personas adultas).

En nuestro trabajo no hemos podido obtener conclusiones respecto a los factores de riesgo de VRS en los RNPT, dado que ninguno de ellos fue diagnosticado de bronquiolitis por VRS y sólo se detectó este virus en tres de los niños a término. Es conveniente remarcar que un elevado número de nuestros RNPT (30,2%, N 35) no presentó ningún factor de riesgo para padecer infección por VRS, lo que quizás explique, en parte, que ninguno de ellos tuvo una bronquiolitis VRS positivo. En cambio, un número elevado de RN a término presentaba de uno a tres factores de riesgo, lo que tampoco permitió,

extraer conclusiones dada la reducida muestra de niños con VRS positivo (sólo 3). En los RN a término, debido probablemente a la menor gravedad de la bronquiolitis (el número de ingresos por esta enfermedad fue significativamente menor que en los pretérmino), no se realizó determinación de VRS en secreción nasal, por lo que en el 67,4%, de ellos, este dato se desconocía.

En nuestro trabajo presentaron **sibilancias recurrentes** 37,9% del total (N 88), porcentaje similar al descrito en la bibliografía⁹⁸. Se encontró una relación estadísticamente significativa entre sibilancias recurrentes y EG. Se objetivó mayor presencia de sibilancias recurrentes en los pretérminos [44,8% (N 52)] frente al 31% (N 36) de los RN a término), con cifras algo superiores a las obtenidas por Oddy et al.²¹¹, tras estudiar una cohorte de 2456 RN, en la que un 10,6% eran RNPT menores de 37 semanas, de los que 75% nunca presentaron sibilancias recurrentes.

Been et al. en 2014²³ publicaron un metaanálisis sobre la asociación entre nacimiento prematuro moderado y sibilancias en la infancia. En todos los estudios analizados se concluyó que los RNPT moderados y tardíos tenían mayor riesgo de presentar sibilancias recurrentes en la infancia, en comparación con los RN a término. En nuestro estudio también llegamos a las mismas conclusiones.

Algunos trabajos²³ se han centrado en el impacto de la prematuridad en el asma. Para ellos la asociación de EG y desarrollo de sibilancias recurrentes/asma es el determinante más significativo de riesgo, inversamente proporcional a la EG en los RNPT.

Este mayor riesgo es más acusado en la infancia temprana y disminuye a lo largo de la vida. Un estudio de cohortes retrospectivo de 7925 lactantes reveló que, en comparación con los RN a término, los RNPT tardíos asociaron un aumento significativo de diagnósticos de asma persistente OR de 1,6, uso de corticoides inhalados (OR 1,66) y número de consultas por causas respiratorias agudas (tasa de incidencia de 1,44).³⁴

Discusión

En Finlandia, un estudio retrospectivo de casos y controles sobre 44173 recién nacidos, concluyó que en los prematuros tardíos el riesgo de asma casi doblaba el de los nacidos a término (OR 1,7).⁶²

La gran mayoría de los niños de nuestro estudio diagnosticados de asma habían presentado sibilancias recurrentes previamente. Su presencia durante la infancia, tanto en prematuros como en nacidos a término, se comportó como factor de riesgo de desarrollar asma, como ya se había descrito en otros estudios²³.

Según nuestros resultados los RNPT presentaron más bronquiolitis y sibilancias recurrentes precoces que los nacidos a término, debido probablemente a la inmadurez pulmonar propia de la prematuridad⁷¹. A su vez, el diagnóstico de bronquiolitis supuso un riesgo de sibilancias recurrentes posteriores en ambos grupos.

Los RN a término, en nuestro trabajo, presentaron sibilancias recurrentes precoces que persistieron durante más años que en los RNPT, lo que podría abogar una mayor relación con asma. La dermatitis atópica no incrementó el riesgo de sibilancias recurrentes.

Según nuestros resultados la gravedad de las sibilancias recurrentes no fue mayor en los RNPT comparado a la de los RN a término; requiriendo tratamiento domiciliario el 90,4% de los RNPT, y el 83,3% de los nacidos a término.

Hasta los 6 años de edad el número de RNPT, que mantuvo tratamiento de base fue mayor (con una EG media de 34,8 semanas (DT 1,3), con diferencias significativas respecto a los niños a término. Posteriormente, hasta los 8 años, los RNAT usaron más tratamiento de base; aunque la relación entre edad gestacional y tratamiento de base no fue significativa.

El uso de **antibióticos** durante el primer año de vida y tras los primeros 36 meses fue significativamente mayor en los RNPT. Este mayor uso de antibióticos, refleja una mayor incidencia de infecciones en este grupo, lo que a su vez podría ser un factor inductor de episodios de sibilancias recurrentes.

La evidencia sobre la asociación entre consumo postnatal de antibióticos y desarrollo del asma es muy amplia^{114,115,116,130} pero inconsistente, y todavía se sabe menos sobre el efecto del consumo prenatal. Existen muchos estudios de riesgo de asma y uso de antibióticos, realizados en RN a término^{114,115,116,130} pero no en RNPT. Recientemente Metsälä J, et al., en 2015¹³⁰ informan de que la utilización de antibióticos en la etapa pre y postnatal, se asoció -en los recién nacidos a término- a un incremento de asma [OR = 1,60 (IC del 95%: 1,48 a 1,73)]. Especifican además, el riesgo de cada tipo de antibiótico: cefalosporinas [OR = 1,79 (IC 95% 1,59-2,01)], sulfonamidas y trimetoprim [OR = 1,65 (IC 95% 1,34-2,02)], macrólidos [OR = 1,61 (IC 95% 1,46-1,78)] y amoxicilina [OR = 1,46 (IC del 95% 1,35 a 1,58)].

7.3.2. Factores de riesgo para desarrollar bronquiolitis y sibilancias recurrentes

Respecto a los factores de riesgo de desarrollar bronquiolitis y sibilancias recurrentes debemos referirnos a las conclusiones del estudio SAREPREM³³ publicado en 2015, del que formamos parte como investigadores y en el que integramos los resultados iniciales de nuestra cohorte. En él se definen tanto factores de riesgo como factores protectores para la bronquiolitis y la “dificultad respiratoria recurrente”. Entre los factores de riesgo para bronquiolitis, se detectaron algunos no modificables: historia familiar de atopia o asma, bajo peso al nacimiento y necesidad de ventilación mecánica y otros modificables: edad materna joven, asistencia a guardería y tener hermanos mayores.

En el mencionado estudio SAREPREM³³ realizado sólo sobre prematuros moderados y tardíos, sin compararlos con ningún grupo control, fueron factores de riesgo significativos de padecer bronquiolitis o sibilancias recurrentes durante el primer año de vida: el bajo peso al nacimiento (OR = 1,71 95% IC: 1,06 a 2,76, p = 0,027); antecedentes de asma en los padres (OR = 1,94 95% IC: 1,14 a 3,30, p = 0,015); asistencia a guardería (OR = 3,73 95% IC: 2,30 a 6,03, p < 0,001); existencia de hermanos en edad escolar (OR =

Discusión

1,72 95% IC: 1,10 a 2,71 $p = 0,018$); ventilación mecánica (OR = 2,04 95% IC: 1,16 a 3,59 $p = 0,013$) y la edad materna joven (OR = 1,04 95% IC: 1,02 a 1,07, $p = 0,002$).

En el trabajo que ahora presentamos hemos obtenido significación estadística en varios factores de riesgo, de los que sólo tres, (bajo peso al nacimiento, asistencia a guardería, tener hermanos mayores), coinciden con los referidos en el SAREPREM³³. A señalar que, en nuestro estudio, la edad materna superior a 32 años fue factor de riesgo de bronquiolitis, así como la alergia en la madre; lo que no concuerda con los resultados del SAREPREM³³.

Figueras Aloy et al.⁸⁰ en su estudio FLIP 1, concluyen que una duración de la lactancia materna inferior a 2 meses es factor de riesgo de bronquiolitis. En nuestros resultados la lactancia materna actuó como factor protector, sin que su duración fuera significativa. También tuvo este efecto, la ganancia de peso inferior a dos percentiles en el primer año de vida al igual que la FIV y los embarazos múltiples. El efecto positivo de estos últimos podría explicarse por la sobreprotección que posiblemente ejercen los padres frente a las infecciones de sus hijos, al ser RNPT.

En 2010, Escobar et al.³² tras estudiar una cohorte de RN prematuros, con edad superior o igual a 32 semanas de gestación, concluyeron que la infección respiratoria por virus respiratorio sincitial (VRS), la EG y la exposición a oxigenoterapia durante el periodo neonatal eran factores de riesgo para presentar sibilancias recurrentes durante el tercer año de vida, igual que ocurre en los grandes pretérminos.

En nuestros RN a término los factores de riesgo de bronquiolitis, que mostraron significación estadística, fueron menores que los encontrados en los RNPT, aunque comparten tres de ellos (bajo peso al nacimiento, tener hermanos mayores y dermatitis atópica). Tener una madre asmática y un padre fumador durante el embarazo lo fueron sólo en los RN a término, pero no en los pretérmino. Todos ellos habían sido descritos en estudios previos.⁸³

La profilaxis con Palivizumab⁸² pareció ser efectiva en el grupo de prematuros estudiados pues los que la recibieron no sufrieron bronquiolitis por

VRS. A su vez, según nuestros resultados, la profilaxis con Palivizumab actuó como factor protector frente al desarrollo de un patrón obstructivo en la espirometría. Sin embargo, la utilización de Palivizumab no se asoció a protección frente a sibilancias recurrentes en nuestro grupo de prematuros, a diferencia de lo observado por Stensballe et al., en 2010⁸⁶, quienes encuentran que su uso en prematuros, por lo demás sanos, reducía los episodios de sibilancias posteriores.

7.3.3. Morbilidad respiratoria tardía y función pulmonar.

7.3.3.1. Diagnóstico de asma.

El asma es la enfermedad pediátrica crónica más frecuente en los países desarrollados⁹⁸. El estudio de su epidemiología es importante para dimensionarla como problema de salud, y conocer los factores que inciden en ella. Existen múltiples estudios al respecto, con resultados muy dispares. La comparación entre los mismos es difícil por las diferencias metodológicas y de poblaciones estudiadas. En este contexto surgió en los años 90 el estudio ISAAC¹⁶⁰.

Los cuestionarios para el diagnóstico de asma son una herramienta sencilla que recoge información desde la propia perspectiva del sujeto. Por esto pueden plantear algunos problemas, dada la variabilidad en la percepción de síntomas, y el inevitable sesgo de autoselección y de recuerdo. Dada la menor sensibilidad y especificidad de los cuestionarios cuando se comparan con las pruebas objetivas, podrían llevar a errores en la clasificación de las enfermedades al confundir la sintomatología. Su validez está razonablemente demostrada cuando se compara con los estudios en los que se incluyen medidas objetivas, y su utilidad es manifiesta en los estudios de prevalencia en grandes poblaciones²¹².

En este trabajo, los resultados obtenidos aplicando el cuestionario ISAAC para diagnosticar asma, coinciden con los de Mata et al.¹⁶¹. Las

Discusión

respuestas que más concordancia presentaron entre sí fueron la 1 (*¿Ha tenido pitos alguna vez?*), 7 (*En los últimos 12 meses ¿Ha notado en el pecho de su hijo pitos al respirar durante o después de hacer ejercicio?*) y la 8 (*En los últimos 12 meses ¿ha tenido su hijo tos seca por la noche que no haya sido la tos de resfriado o infección de pecho?*).

Las preguntas 1, 2, 6, 7 y 8, analizan la prevalencia de síntomas de asma, mientras que la 3, 4 y 5, se refieren a síntomas graves de la enfermedad²¹².

Según nuestros resultados calculamos la prevalencia de asma en base a las respuestas a la pregunta 2 (*¿En los últimos 12 meses, ha tenido su hijo silbidos o pitidos en el pecho?*) (parámetro que mejor se correlaciona con la prevalencia de la enfermedad en los estudios de validación)¹⁹⁴. Objetivamos que las sibilancias en los últimos 12 meses (cuestionario ISAAC) estuvieron presentes en 27 (23,3%) de los RNPT y en 8 (6,9%) de los RN a término.

Posteriormente estos datos se correlacionaron con los parámetros objetivos obtenidos en nuestros pacientes (valor de la FeNO, espirometría, atopia) para contribuir al diagnóstico de asma¹⁹⁵ y se obtuvieron los mismos resultados, corroborando una vez más, la validez del cuestionario ISAAC en el diagnóstico.

Destaca el menor número de diagnósticos de asma en los RN a término frente a los RNPT que, por otra parte, es cercano o discretamente inferior a la prevalencia descrita por la GINA⁹⁸ (7-10%) y la GEMA^{4.0} [usando metodología ISAAC la media de prevalencia de asma en España fue de 10% predominando en zonas costeras (13,6% en niños de 6-7 años y 12,2% en adolescentes) y similar a la de la Unión Europea]¹⁹⁵.

A nivel mundial, se observaron variaciones en la prevalencia de asma entre 2,4 y 37,6% en los niños de 6-7 años y en España se obtuvieron resultados entre el 7,1 y el 12,9% en los pequeños²¹³. Las importantes diferencias encontradas, incluso entre grupos genéticamente similares, sugieren que los factores medioambientales constituyen la base fundamental de estas discrepancias²¹³.

La mayor prevalencia de asma obtenida en el grupo de nuestros niños prematuros tardíos coincide con los resultados de otros estudios previos^{11,12,32,34 a 43}, y fue superior a la descrita, a la misma edad, en niños españoles no pretérminos¹⁹⁵.

Según nuestros resultados y en relación a las preguntas 3, 4, 5 del cuestionario ISAAC, la gravedad de los asmáticos prematuros fue mayor que la de los RN a término.

De todos modos, al tratarse de una muestra pequeña, los resultados de nuestro estudio no pueden extrapolarse al grupo completo de todos los RNPT tardíos.

Sería interesante poder continuar el estudio y repetir el cuestionario de asma ISAAC en la adolescencia y en edades posteriores para valorar entonces si persisten diferencias, entre los prematuros tardíos y los no prematuros, en la prevalencia de asma y lo que han “pesado” los factores de riesgo a esas edades a la hora de definir esa evolución.

En nuestro estudio, al analizar la comparación por sexos no se observaron diferencias estadísticamente significativas en ninguno de los grupos. Estos resultados no coincidieron con lo esperado según publicaciones previas¹⁹⁵ donde el asma en la edad infantil predomina en el sexo masculino, pasando en la adolescencia a ser más frecuente en el sexo femenino^{214,215,216}.

En nuestro estudio, haber presentado sibilancias recurrentes durante la infancia se asoció, de modo significativo, a un mayor riesgo de asma en ambos grupos. El IPA modificado fue útil para predecir asma en prácticamente todos los niños del estudio.

En nuestra población de estudio y en base a nuestros resultados, el asma estuvo infradiagnosticado por sus pediatras en los RNPT no así en los nacidos a término.

7.3.3.2. Función pulmonar

Se ha descrito que la prematuridad *per se* es un factor de riesgo para presentar alteraciones de la función pulmonar⁷, ya que el defecto funcional ligado a ella en el momento del nacimiento podría persistir a largo plazo y predisponer al desarrollo de sibilancias recurrentes, asma, disnea e incluso a la enfermedad pulmonar obstructiva crónica en la edad adulta^{217,218}.

Se ha documentado un incremento de la hiperreactividad bronquial en el período neonatal, que persiste a los dos años de vida y en la edad escolar, predisponiendo al desarrollo de episodios recurrentes de sibilancias^{18,219}

Algunos autores^{131,134} determinaron la función pulmonar por espirometría forzada y la hiperreactividad bronquial mediante test de metacolina a los 11 años de edad, y encontraron una mayor hiperreactividad bronquial en los niños que habían presentado sibilancias recurrentes a los 6 y a los 11 años, pero no en los que las habían sufrido durante los 3 primeros años de vida.

En otros estudios¹³⁸, los niños con sibilancias persistentes durante los siete primeros años de vida tienen una función pulmonar, medida por espirometría forzada, significativamente menor (aunque siempre con valores de FEV1 superiores al 80%) a la de los que presentaron sibilancias transitorias o a la de los que nunca las han presentado. Otros autores¹⁴² han publicado que, a los seis años de edad, todos los que habían tenido sibilancias mantenían una función pulmonar normal, mientras que, a los 16 años, esta función disminuía.. En este estudio mencionado no se realizó prueba broncodilatadora.

Ninguno de los trabajos epidemiológicos publicados y realizados en RNPT entre 32 y 35 semanas en España, ha incluido la función pulmonar durante el seguimiento^{80,81}. El estudio multicéntrico español Sareprem³³ donde participamos sí que incluyó espirometría a los 3 años, pero estos datos no han sido publicados.

En nuestra muestra se realizó a todos los niños, una espirometría forzada a la edad de 6-8 años, con prueba broncodilatadora. Comparando los valores de función pulmonar, tanto en los RNPT como en los RN a término se

objetivaron parámetros medios dentro de la normalidad. Los valores de las DT de la FVC y del FEV1 postbroncodilatación eran amplios, pudiendo comprobar que -en algunos casos- sí se alcanzaron valores propios de un patrón obstructivo en ambos grupos, aunque en mayor número en los RNPT.

Nuestros resultados coinciden con los de Kotecha et al.¹⁴ que muestran que a los 8-9 años de edad, las medidas en la espirometría forzada eran menores en los niños nacidos en las semanas 33-34 de EG que en los niños nacidos a término.

De acuerdo a nuestro estudio, la EG se correlaciona linealmente, con significación estadística, con la relación FEV1/FVC y con el FEV1, parámetros indicativos de patrón obstructivo. El resto de correlaciones no fueron estadísticamente significativas.

Estos hallazgos parecen estar más en relación con la propia prematuridad que con el diagnóstico de asma, aunque al mismo tiempo pudiera contribuir a la misma en los niños especialmente marcados con factores de riesgo de asma.

7.3.3.3. Factores de riesgo de asma

En cualquier estudio de este tipo hay que tener en cuenta la influencia ejercida por múltiples factores perinatales, postnatales, ambientales y familiares/genéticos por eso, en este trabajo, se ha pretendido identificar y determinar qué factores pudieron favorecer el desarrollo de asma en cada uno de los grupos.

En nuestro estudio el bajo peso al nacimiento en los RNPT, no resultó ser un factor significativo de riesgo. En estudios previos sobre RN a término^{47,49,52,55} está descrito que el bajo peso al nacimiento y en los RNPT^{59,63} el nacimiento prematuro, bajo peso al nacer y ganancia ponderal excesiva parecen asociarse a un mayor riesgo de enfermedades respiratorias en la edad adulta, pero los estudios individuales muestran resultados contradictorios.

Discusión

Destaca, en 2014, el de Sonnenschein-van der Voort AM et al.⁶² que en un metanálisis estudian a 147252 niños (incluyendo a prematuros de menos de 33 semanas), seguidos hasta la edad de 5-10 años. Concluyen que la baja edad gestacional y una ganancia ponderal elevada en los primeros años de vida se asociaron a asma en la edad escolar. Observaron riesgos más elevados de asma en la edad escolar, en los niños nacidos pretérmino (con independencia del peso al nacimiento), y en los que tuvieron una elevada ganancia ponderal posterior al nacimiento (OR: 4,47; IC del 95%, 2,58-7,76).

Nuestros resultados coinciden en que la baja edad gestacional (32-35 semanas), se asoció a asma en la edad escolar con independencia del peso al nacimiento.

La investigación de otros factores de riesgo que influyen en el diagnóstico de asma ha sido fruto de diversos estudios¹⁰³⁻¹³⁰. Queda claro que factores postnatales como el tabaquismo materno, el número de hermanos, la asistencia a guardería, la ausencia de lactancia materna o su corta duración (menor de 4-6 meses), y el sexo masculino, se han relacionado con el desarrollo de morbilidad respiratoria durante los primeros años de vida^{99,100,101,102}.

En cambio, existen otros factores de riesgo más discutidos, como la ictericia^{108,109,119,123}, sepsis neonatal^{108,109,111}, corioamnionitis materna^{110,112,127}, asma paterno¹⁰⁷, nacimiento por cesárea^{106,128}, edad materna^{103,108,109}, o el uso de antibióticos^{114 a 116,126,127,130}, que necesitarían más estudios para su comprobación.

En nuestro trabajo pudimos comprobar como en los RN a término no se obtuvieron resultados estadísticamente significativos para factores de riesgo de asma. Pudimos objetivar que los RNPT presentaron mayor número de factores de riesgo para el asma y, quizás por ello mayor prevalencia, como se describe en los estudios de Colin et al.¹².

En cambio en el grupo de prematuros de nuestro estudio tener hermanos mayores fue el único factor de riesgo de asma coincidente con los

descritos en estudios previos, aunque como hemos comentado muchos de ellos sólo se realizaron en RN a término.

Respecto a otros factores de riesgo difíciles de catalogar como tales en otros estudios (ictericia, sepsis neonatal, corioamnionitis, nacimiento por cesárea, asma paterno y edad materna), tampoco en el nuestro pudimos obtener resultados concluyentes, salvo en el uso de antibióticos en los primeros tres años de vida que resultó ser factor de riesgo significativo en el grupo de prematuros. El tipo de antibiótico utilizado fue en su gran mayoría amoxicilina por lo que es el asociado a riesgo de asma, pero estos resultados pueden estar sesgados dado el escaso uso de otros antibióticos.

Al mismo tiempo, nuestros resultados han permitido catalogar otros factores (no calificados en estudios previos como “de riesgo”, en prematuros tardíos), como significativos: dermatitis atópica, padre alérgico y etnia caucásica, aunque lógicamente, este último no tiene valor por sí mismo al ser la mayor parte de los niños estudiados de esta etnia.

Es destacable que la necesidad de oxigenoterapia en el período neonatal no consiguiera factor de riesgo de asma, en ninguno de nuestros grupos de estudio y que la ganancia de peso durante el primer año de vida, superior a tres percentiles, haya sido un factor protector de asma en los RNPT, a diferencia de otros estudios^{44,45}.

Parece importante comentar que, en nuestro trabajo, el bajo peso no fue factor de riesgo de asma, ni en prematuros ni en RN a término, y que algunos de los factores de riesgo significativos en los RNPT son modificables o relacionados con infección (como asistencia a guardería, hermanos mayores y uso de antibióticos), lo que podría reducirlos al adoptar medidas preventivas.

7.4. EOSINOFILIA, IGE, PRICK CUTÁNEO, DERMATITIS ATÓPICA Y DETERMINACIÓN DE FENO

En estudios epidemiológicos realizados en RN a término¹³¹, se ha descrito que los niveles de IgE en sangre periférica medidos a los nueve meses y a los seis años de edad, eran inferiores en aquellos que no presentaban sibilancias recurrentes en comparación con los que sí las presentaban, aunque sin encontrar asociación significativa entre los niveles de IgE en sangre periférica y el desarrollo posterior de asma. Asimismo, otros autores^{136,220} concluyen, analizando la misma cohorte, que aquellos que presentaban sibilancias recurrentes persistentes a los seis años de edad tenían niveles de IgE en sangre periférica superiores y mayor sensibilización alérgica (determinada por prick test a los 6 años), que los que habían presentado sibilancias únicamente antes de los tres años.

Según nuestros resultados los valores elevados de IgE constituyen un factor de riesgo de asma, sobre todo en los RN a término. Los valores medios de IgE y eosinófilos en sangre periférica fueron similares en los dos grupos de estudio existiendo una correlación lineal positiva significativa entre IgE elevada y eosinofilia (superior a 4%) en sangre periférica. No existió significación estadística para una correlación lineal entre edad gestacional y valor de **IgE o eosinófilos en sangre periférica**.

Algunos autores²²¹ observaron asociación significativa entre prick cutáneo positivo para *Alternaria alternata* a los seis y once años de edad, y diagnóstico de asma persistente antes de los seis años¹³¹. Otros grupos han encontrado asociación significativa entre prick cutáneo positivo, niveles totales de IgE, hiperreactividad bronquial y sibilancias persistentes en atópicos, que son los que empezarían a presentar sibilancias antes de los tres años de edad persistiendo, al menos, hasta los seis años¹³⁴.

Otros autores, como Kusel MM et al., en 2007¹⁶⁹ y 2012¹⁷⁰, Von Kobyletzki L et al.¹⁷¹ y Saunes et al., en 2012¹⁷², relacionaron el eccema en la infancia con el desarrollo de asma y rinitis hasta los 5 años de edad. Mostraron que el eccema precoz, grave o persistente, incrementaba el riesgo de

desarrollar asma en niños y niñas. Su identificación temprana tenía valor para predecir la marcha atópica.

En nuestra muestra no hubo relación estadísticamente significativa entre asma y sensibilización alérgica determinada por **prick cutáneo** a los 6-8 años de edad, ni hubo significación con eosinofilia en sangre periférica.

En cuanto a la alergia al huevo, lo fueron 1,7 % (N 4) del total, siendo todos RNPT. Ninguno fue alérgico a la leche ni al cacahuete. Estos datos fueron insuficientes para obtener conclusiones significativas.

Valores elevados de eosinófilos en sangre periférica se han asociado, con significación estadística, a un mayor riesgo de prick cutáneo positivo en ambos grupos, no así la relación entre IgE elevada y prick cutáneo positivo. Éste último no actuó como factor de riesgo de asma en ninguno de los dos grupos. Sin embargo hay que señalar que se realizó prick cutáneo en todos los casos, con mayores resultados positivos en los RN a término. Las positividades para *Dermatophagoides pteronyssinus* y *Dermatophagoides farinae* fueron las que se asociaron a asma en los RNAT.

Fueron diagnosticados de **dermatitis atópica** tanto en la edad de lactante como en edad escolar, un mayor número de RN a término frente al de RNPT, con significación estadística. Podríamos interpretar que la prematuridad, independientemente de la EG, se comportó como factor protector de tener una dermatitis atópica y, a su vez, esta atopia podría ser factor de riesgo de asma en los RNPT y, no así, en los RN a término.

Se ha dado importancia al **uso de antibióticos** como factor de riesgo, ya que al alterar la flora saprófita contribuiría a facilitar las infecciones y/o a incrementar el riesgo de morbilidad respiratoria^{114,115,116,129}. En nuestro trabajo analizamos su uso en los primeros años de vida, no sólo como factor de riesgo de morbilidad respiratoria sino sobre su influencia en otras variables del estudio.

Discusión

El uso de antibióticos durante el primer año de vida y a partir de los tres, fue mayor en los RNPT evidenciando así la mayor morbilidad infecciosa de este grupo.

Otros autores^{114-116,126,130} han definido la existencia de relación entre asma y uso precoz de antibióticos. Nuestros resultados apoyarían este riesgo en los RNPT que recibieron antibióticos (durante los primeros tres años de vida).

Por otra parte, muchos estudios en los últimos años han establecido la utilidad de la **FeNO** como marcador de la inflamación eosinofílica de la vía aérea¹⁷⁴, lo que la ha validado como una excelente prueba complementaria en el diagnóstico de enfermedad asmática¹⁸⁴.

Recientemente²²³ un estudio en una cohorte de lactantes, con edades entre dos meses y dos años, que presentaban sibilancias recurrentes ha objetivado una asociación significativa y un buen grado de acuerdo entre la FeNO y el IPA modificado por Guilbert et al.¹⁵⁶. Asimismo, se ha encontrado asociación significativa entre IPA positivo, eosinofilia e IgE total en sangre periférica y valor de la FeNO superior a la normalidad, sin que se encontrara en cambio relación significativa entre valores elevados de la FeNO y dermatitis atópica²²². Otros estudios no han encontrado asociación entre elevación de la FeNO y eosinofilia en sangre periférica^{223, 224}

A nivel nacional los estudios epidemiológicos publicado^{81,33} en RN pretérminos a los tres años de edad, no han incluido prick cutáneo, ni determinación de la FeNO.

En nuestro estudio el valor medio de la **FeNO** (realizado a los 6-8 años de edad), previo a la realización de la espirometría forzada, fue normal y similar en ambos grupos. Analizando los valores absolutos de cada niño objetivamos que, en el grupo de pretérminos, existió un mayor número de niños con valores de FeNO >20 ppb y, por tanto, mayor inflamación eosinofílica. Sí existió relación significativa entre valor de la FeNO y la atopia.

Por todo ello, en función de nuestros resultados, no existe un único parámetro que pueda predecir en lactantes o preescolares con síntomas respiratorios, nacidos o no a término, un mayor riesgo de desarrollar asma en edades posteriores de la vida. Como propugnábamos hasta ahora, una historia clínica exhaustiva, una exploración clínica completa, la función pulmonar y algunas pruebas como la determinación de la FeNO, permiten o pueden permitir una aproximación diagnóstica certera y un tratamiento más específico.

7.5. CUESTIONARIO DE CALIDAD DE VIDA Y MORBILIDAD RESPIRATORIA TARDÍA.

Los avances en el campo de la neonatología han aumentado la supervivencia de los niños prematuros. Como contrapartida, en muchos casos la mayor supervivencia se acompaña de una mayor morbilidad y, en consecuencia, de un mayor sufrimiento, dolor o dependencia familiar y, en definitiva, de una peor calidad de vida.

Theunissen et al., en 2001²²⁵, evaluaron la calidad de vida en prematuros y niños con problemas respiratorios usando el TAPQOL (versión original). Estudiaron y compararon a niños prematuros de menos de 32 semanas de gestación, con niños nacidos entre la 32 y 36 semanas de gestación y con niños a término. Según sus resultados los menores de 32 semanas, tuvieron menor calidad de vida en las escalas de salud respiratoria, digestiva, problemas alimentarios, desarrollo psicomotor, comunicación y ansiedad.

Otros estudios como el de Mohangoo et al.²²⁶, en 2005, objetivaron (usando el cuestionario TAPQOL) peor calidad de vida en los niños que presentaban síntomas de dificultad respiratoria, aunque siguen recomendando más estudios para valorar el impacto de los síntomas respiratorios.¹⁹⁶

Recientemente, Ketharanathan et al.²²⁷ valoran, mediante el TAPQOL, la calidad de vida en una cohorte de niños pretérmino entre 32 y 36 semanas de EG, a la edad de 2 - 5 años. Obtienen una puntuación en la escala respiratoria

Discusión

significativamente inferior en niños que habían recibido tratamiento con CPAP en la época neonatal. Asimismo, en una revisión sistemática se comprueba que ser RNPT y/o tener muy bajo peso al nacimiento tenía un gran impacto en la calidad de vida durante la época preescolar, obteniendo una puntuación significativamente inferior en las escalas que valoraban las habilidades físicas, emocionales y/o sociales²²⁸.

Otros autores²²⁵ aplican el cuestionario, entre los 12 meses y los cuatro años de edad, a una cohorte que incluía RNPT entre 32 y 36 semanas, así como RNPT con una EG inferior a 32 semanas. Concluyeron que a menor EG, la puntuación era significativamente inferior. Este cuestionario también se ha aplicado a niños a término, en la edad preescolar, concluyendo que existía peor calidad de vida en los que habían presentado disnea y sibilancias recurrentes durante los primeros años de vida, afectándose principalmente las escalas que valoraban el sueño, el apetito, la comunicación, los problemas respiratorios y el estado de ánimo.²²⁶

Actualmente existen pocas escalas a nivel nacional que estudien la calidad de vida relacionada con la salud en lactantes o preescolares con antecedentes de prematuridad y durante los tres primeros años de vida. Destaca la versión española del TAPQOL¹⁹⁶ que ha sido la utilizada en nuestro estudio (anexo 2).

En nuestra cohorte, tanto en los RNPT como en los RN a término, los peores resultados se obtuvieron en las escalas del sueño y comportamiento o conducta del niño. Las áreas donde se registraron las mejores puntuaciones fueron las referidas a las emociones positivas o vitalidad mostrada por el niño. Los que presentaron sibilancias recurrentes durante los primeros tres años de vida alcanzaron puntuaciones menores en las escalas de la valoración respiratoria, sin diferencias en el resto de las escalas. No obstante la puntuación global del cuestionario al final del estudio, fue baja tanto en los RNPT (19,9 puntos) como en los RN a término (17,7 puntos), lo que indica una buena calidad de vida en ambos. No existió significación estadística entre los resultados de los niños que fueron diagnosticados de asma y los que no.

Los RNPT presentaron mayor ausentismo escolar por problemas respiratorios en el último año, coincidente con una mayor sintomatología asmática. La repercusión laboral en los padres, secundaria a problemas respiratorios en el último año, fue nula en ambos grupos.

La práctica totalidad, de los niños estudiados, tuvo una auscultación normal en la última visita, aunque este dato puede no ser significativo, dado que se valoró en un momento puntual. Sólo había presentado síntomas respiratorios en los últimos 12 meses una minoría de niños en ambos grupos (5,2% (N 6) de los RNPT y 2,6% (N 3) de los RN a término) indicando un buen control de la enfermedad.

7.6. LIMITACIONES

Una de las limitaciones del estudio ha podido ser el tamaño muestral, inferior al de otros estudios epidemiológicos. Sin embargo es de destacar que en los ocho años de seguimiento no se ha perdido a ningún niño de los incluidos en el nacimiento. Por otra parte, su diseño ha permitido analizar comparativamente los datos de los RNPT con los de RN a término.

Dado que, en el inicio del estudio, hace 8 años, no se analizaba en la práctica rutinaria el panel de virus respiratorios investigados en la actualidad, sólo pudo estudiarse el VRS entre los posibles virus causantes de bronquiolitis, por lo que no se ha podido determinar la posible influencia de otros virus como factores de riesgo para la morbilidad respiratoria tardía y asma.

Por último, dado que el diagnóstico de asma está ligado a la interrelación de múltiples elementos a valorar (clínica, espirometría, FeNO, atopia...) no siempre totalmente medibles y definitorios en la edad escolar y que en sus manifestaciones influye el tratamiento recibido, la detección/diagnóstico de asma en los niños de nuestro estudio podría haberse visto condicionado/ limitado por todo ello.

8. CONCLUSIONES

8. CONCLUSIONES

Por lo que respecta a la morbilidad respiratoria en nuestro estudio:

1. La prevalencia de bronquiolitis en los recién nacidos pretérmino (32-35 semanas) fue mayor que en los RN a término y similar a la comunicada en prematuros nacidos con menos de 32 semanas de EG. En ninguna se aisló VRS y, fueron más graves y precoces que las de los nacidos a término.
2. Los RNPT presentaron más infecciones respiratorias y utilizaron más antibióticos en el primer año de vida y tras los tres primeros años, que los nacidos a término, con mayor frecuencia de sibilancias recurrentes (44,8%), aunque de menor gravedad, siendo la bronquiolitis previa factor de riesgo.
3. Tanto en los RNPT como en los RNAT, la bronquiolitis fue un factor de riesgo de sibilancias recurrentes.
4. La profilaxis con Palivizumab pareció ser efectiva, ya que ninguno de los RNPT tardíos que la recibieron fueron diagnosticados de bronquiolitis VRS positiva. No fue protector de sibilancias recurrentes y sí de la presencia de un patrón obstructivo, a los 6-8 años de edad
5. Los RNPT tienen una mayor prevalencia de asma (23,3%) y de mayor gravedad que los RNAT. En ambos, las sibilancias recurrentes constituyeron un factor de riesgo de asma.

Por lo que respecta a los factores de riesgo y factores protectores de bronquiolitis o/y asma, en nuestro estudio:

1. Han constituido **factores de riesgo de bronquiolitis** para los RNPT: Sexo femenino, madre alérgica, edad materna superior a 32 años, asistencia a guardería, hábitat urbano, bajo peso al nacimiento y mes de nacimiento (julio-diciembre). Para los RNAT: Asma materno, y padre

Conclusiones

fumador durante el embarazo y para ambos, la dermatitis atópica y tener hermanos mayores.

2. Han constituido **factores protectores de bronquiolitis** para los RNPT, la FIV, el embarazo múltiple, padre no fumador durante el embarazo, la lactancia materna, y la ganancia de peso el primer año de vida inferior a dos percentiles.
3. Han constituido **factores de riesgo de asma** en los RNPT: tener hermanos mayores, padre alérgico, dermatitis atópica, uso de antibióticos el primer año y tras los tres años de vida. Y **factores protectores de asma**, la ganancia de peso, igual o superior a tres percentiles, el primer año de vida.
4. La prematuridad tardía ha constituido por sí misma, factor de riesgo de patrón obstructivo en la espirometría a la edad de 6-8 años.

Por lo que respecta a factores de riesgo de atopia:

1. La prematuridad, independientemente de la EG, ha constituido un factor protector de dermatitis atópica. Sin embargo, su existencia, ha constituido un factor de riesgo de asma en los RNPT, no en los a término.
2. La tasa de atopia, tanto la diagnosticada antes de los 3 años como a los 6-8 años, ha sido mayor en los nacidos a término que en los pretérmino. La sensibilización alérgica (prik positivo) no ha constituido un factor de riesgo de asma ni en los RNAT, ni en los pretérmino.

9. BIBLIOGRAFÍA

9. BIBLIOGRAFÍA

1. Battaglia FC, Lubchenco LO. A practical classification of newborn infants by weight and gestacional age. *J Pediatr.* 1967;71(2):159-63.
2. Jiménez R, Figueras-Aloy J. Prematuridad. En: Cruz M. *Tratado de Pediatría* M Cruz. Vol 1. 9ª ed. Madrid: Ergon; 2006.p.69-77.
3. Goldenberg RL, Culhane JF, Iams JD, Romero R. Epidemiology and causes of preterm Birth. *Lancet.* 2008; 371(9606):75-84.
4. Beck S, Wojdyla D, Say L, Betran A, Merialdi M, Requejo J, et al. Incidencia mundial de parto prematuro: revisión sistemática de la morbilidad y mortalidad maternas. *Bull 31 World Health Organ.* 2010;88:31-8.
5. García-Muñoz Rodrigo F, García-Alix Pérez A, García Hernández J.A., Figueras Aloy J y Grupo español SEN1500. Morbimortalidad en recién nacidos al límite de la viabilidad en España: estudio de base poblacional. *An Pediatr.* 2014;80:348-56
6. Demestre X, Raspall F, Martínez-Nadal S, Vila C, Eñlizar MJ, Sala P. Prematuros tardíos una población de riesgo infravalorada. *An Pediatr.* 2009;71:291-8.
7. Hurtado Suazo JA, García Reymundo M, Calvo Aguilar M.J., Ginovart Galiana G, Jiménez Moya A, Trincado Aguinagalde MJ, et al. Recomendaciones para el manejo perinatal y seguimiento del recién nacido prematuro tardío. *An Pediatr.*2014;81:327.e1-7
8. Sweet DG, Carnielli V, Greisen G, Hallman M, Ozek E, Plavka R, et al. European consensus guidelines on the management of neonatal respiratory distress syndrome in preterm infants - 2010 update. *Neonatology.* 2010; 97(4):402-17.
9. Consortium on Safe Labor, Hibbard JU, Wilkins I, Sun L, Gregory K, Haberman S, et al. Respiratory morbidity in late preterm births. *JAMA.* 2010;304(4):419-25.

Bibliografía

10. Sánchez Luna M, Moreno Hernando J, Botet Mussons F, Fernández Lorenzo JR, Herranz Carrillo G, Rite Gracia S, et al. Displasia broncopulmonar: definiciones y clasificación. *An Pediatr*. 2013;79(4):262.e1-6.
11. Narang I, Rosenthal M, Cremonesini D, Silverman M, Bush A. Longitudinal evaluation of airway function 21 years after preterm birth. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008;178(1):74-80.
12. Colin AA, Mc Evoy C, Castile RG. Respiratory morbidity and lung function in preterm infants of 32 to 36 weeks gestational age. *Pediatrics*. 2010;126(1):115-28.
13. Álvarez Mingorance P, Burón Martínez E, Blanco Quirós A. Morbilidad de los niños prematuros en edad escolar (II): patología respiratoria, alteraciones del crecimiento y presión arterial. *Acta Pediatr Esp*. 2011;69(9):379-84.
14. Kotecha SJ, Watkins WJ, Paranjothy S, Dunstan FD, Henderson AJ, Kotecha S. Effect of late preterm birth on longitudinal lung spirometry in school age children and adolescents. *Thorax*. 2012;67(1):54-61.
15. Machado Júnior LC, Passini Júnior R, Rodrigues Machado Rosa I. Late prematurity: a systematic review. *J Pediatr (Rio J)*. 2014;90(3):221-31.
16. Young S, Arnott J, O'keeffe PT, Le Souef PN, Landau L. The association between early life lung function and wheezing during the first 2 yrs of life. *Eur Respir J*. 2000;15(1):151-7.
17. Rubaltelli FF, Bonafe L, Tangucci M, Spagmolo A, Dani C. Epidemiology of neonatal acute respiratory disorders. A multicenter study on incidence and fatality rates of neonatal acute respiratory disorders according to gestational age, maternal age, pregnancy complications and type of delivery. Italian Group of Neonatal Pneumology. *Biol Neonate*. 1998;74(1):7-15.
18. McIntire DD, Leveno KJ. Neonatal mortality and morbidity rates in late preterm births compared with births at term. *Obstet Gynecol*. 2008; 111(1):35-41.
19. Yoder BA, Gordon MC, Barth WH Jr. Late-preterm birth: does the changing obstetric paradigm alter the epidemiology of respiratory complications? *Obstet Gynecol*. 2008; 111(4): 814-22.

20. Altman M, Vanpée M, Cnattingius S, Norman M. Neonatal morbidity in moderately preterm infants: a Swedish national population-based study. *J Pediatr*. 2011;158(2):239-44 e1.
21. Gyamfi-Bannerman C. Late preterm birth: management dilemmas. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 2012;39(1):35-45.
22. Vollsæter M, Røksund OD, Eide GE, Markestad T, Halvorsen T. Lung function after preterm birth: development from mid-childhood to adulthood. *Thorax*. 2013;68(8):767-76.
23. Been JV, 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 Med*. 2014;11(1):e1001596.
24. Abe K, Shapiro-Mendoza CK, Hall LR, Satten GA. Late preterm birth and risk of developing asthma. *J Pediatr*. 2010;157(1):74-8.
25. Snepvangers Y, Peter de Winter JP, Burger H, Brouwers H, Van der Ent CK. Neonatal respiratory mechanics and development of bronchial hyperresponsiveness in preterm infants. *Early Hum Dev*. 2004;78(2):105-18.
26. Guimarães H, Rocha G, Pissarra S, Guedes MB, Nunes T, Vitor B. Respiratory outcomes and atopy in school-age children who were preterm at birth, with and without bronchopulmonary dysplasia. *Clinics (Sao Paulo)*. 2011;66(3):425-30.
27. Kulasekaran K, Gray PH, Masters B. Chronic lung disease of prematurity and respiratory outcome at eight years of age. *J Paediatr Child Health*. 2007;43(1-2):44-8.
28. Stoll BJ, Hansen NI, Bell EF, Shankaran S, Laptook AR, Walsh MC, et al. Neonatal outcomes of extremely preterm infants from the NICHD Neonatal Research Network. *Pediatrics*. 2010; 126(3):443-56.
29. García P, San Feliciano L, Benito F, García R, Guzmán J, Salas S, et al. Evolución a los 2 años de una cohorte de RN con peso ≤ 1500 g de los hospitales pertenecientes a la red neonatal SEN 1500. *An Pediatr (Barc)*. 2013;79(5):279-87.

Bibliografía

30. Eichenwald EC, Stark AR. Management and outcomes of very low birth weight. *N Engl J Med*. 2008; 358(16):1700-11.
31. Costeloe KL, Hennessy EM, Haider S, Stacey F, Marlow N, Draper ES. Short term outcomes after extreme preterm birth in England: comparison of two birth cohorts in 1995 and 2006 (the EPICure studies). *BMJ*. 2012; 345:e7976.
32. Escobar GJ, Ragins A, Li SX, Prager L, Masaquel AS, Kipnis P. Recurrent wheezing in the third year of life among children born at 32 weeks gestation or later: relationship to laboratory-confirmed, medically attended infection with respiratory syncytial virus during the first year of life. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2010;164(10):915-22.
33. Pérez-Yarza EG, Moreno-Galdó A, Ramilo O, Rubí T, Escribano A, Torres A, et al. Risk factors for bronchiolitis, recurrent wheezing and related hospitalization in preterm infants during the first year of life. *Pediatr Allergy Immunol*. 2015. doi: 10.1111/pai.12414. [Epub ahead of print]
34. Kairamkonda VR, Richardson J, Subhedar N, Bridge PD, Shaw NJ. Lung function measurement in prematurely born preschool children with and without chronic lung disease. *J Perinatol*. 2008;28(3):199-204.
35. Goyal NK, Fiks AG, Lorch SA. Association of late-preterm birth with asthma in young children: practice-based study. *Pediatrics*. 2011;128(4):e830-8.
36. Kotecha SJ, Dunstan FD, Kotecha S. Long term respiratory outcomes of late preterm-born infants. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2012;17(2):77-81.
37. Bérard A, Le Tiec M, De Vera MA. Study of the costs and morbidities of late-preterm birth. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2012;97(5):F329-34.
38. Celik IH, Demirel G, Canpolat FE, Dilmen U. A common problem for neonatal intensive care units: late preterm infants, a prospective study with term controls in a large perinatal center. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2013;26(5):459-62.
39. Raju TN. Moderately preterm, late preterm and early term infants: research needs. *Clin Perinatol*. 2013;40(4):791-7.

40. Vrijlandt EJ, Kerstjens JM, Duiverman EJ, Bos AF, Reijneveld SA. Moderately preterm children have more respiratory problems during their first 5 years of life than children born full term. *Am J Respir Crit Care Med.* 2013;187(11):1234-40.
41. Mahoney AD, Jain L. Respiratory disorders in moderately preterm, late preterm, and early term infants. *Clin Perinatol.* 2013;40(4):665-78.
42. Paranjothy S, Dunstan F, Watkins WJ, Hyatt M, Demmler JC, Lyons RA, et al. Gestational age, birth weight, and risk of respiratory hospital admission in childhood. *Pediatrics.* 2013;132(6):e1562-9.
43. Pike KC, Lucas JS. Respiratory consequences of late preterm birth. *Paediatr Respir Rev.* 2015;16(3):182-8.
44. Yuan W, Basso O, Sorensen HT, Olsen J. Fetal growth and hospitalization with asthma during early childhood: a follow-up study in Denmark. *Int J Epidemiol.* 2002;31(6):1240-5.
45. Lucas JS, Inskip HM, Godfrey KM, Foreman CT, Warner JO, Gregson RK, et al. Small size at birth and greater postnatal weight gain: relationships to diminished infant lung function. *Am J Respir Crit Care Med.* 2004;170(5):534-40.
46. Rona RJ, Smeeton NC, Bustos P, Amigo H, Diaz PV. The early origins hypothesis with an emphasis on growth rate in the first year of life and asthma: a prospective study in Chile. *Thorax.* 2005;60(7):549-54.
47. Canoy D, Pekkanen J, Elliott P, Pouta A, Laitinen J, Hartikainen AL, et al. Early growth and adult respiratory function in men and women followed from the fetal period to adulthood. *Thorax.* 2007;62(5):396-402.
48. Caudri D, Wijga A, Gehring U, Smit HA, Brunekreef B, Kerkhof M, et al. Respiratory symptoms in the first 7 years of life and birth weight at term: the PIAMA Birth Cohort. *Am J Respir Crit Care Med.* 2007;175(10):1078-85.
49. Hancox RJ, Poulton R, Greene JM, McLachlan CR, Pearce MS, Sears MR. Associations between birth weight, early childhood weight gain and adult lung function. *Thorax.* 2009;64(3):228-32.

Bibliografía

50. Hagen EW, Sadek-Badawi M, Palta M. Daycare attendance and risk for respiratory morbidity among young very low birth weight children. *Pediatr Pulmonol.* 2009;44(11):1093-9.
51. Paul IM, Camera L, Zeiger RS, Guilbert TW, Bacharier LB, Taussig LM, et al. Relationship between infant weight gain and later asthma. *Pediatr Allergy Immunol.* 2010;21(1 Pt 1):82-9.
52. Pike KC, Crozier SR, Lucas JS, Inskip HM, Robinson S, Southampton Women's Survey Study Group, et al. The Southampton Women's Survey Study Group. Patterns of fetal and infant growth are related to atopy and wheezing disorders at age 3 years. *Thorax.* 2010;65(12):1099–106.
53. Kindlund K, Thomsen SF, Stensballe LG, Skytthe A, Kyvik KO, Backer V, et al. Birth weight and risk of asthma in 3-9-year-old twins: exploring the fetal origins hypothesis. *Thorax.* 2010;65(2):146–9.
54. Kotecha SJ, Watkins WJ, Heron J, Henderson J, Dunstan FD, Kotecha S. Spirometric lung function in school-age children: effect of intrauterine growth retardation and catch-up growth. *Am J Respir Crit Care Med.* 2010;181(9):969-74.
55. Flexeder C, Thiering E, Brüske I, Koletzko S, Bauer CP, Wichmann HE, et al. Growth velocity during infancy and onset of asthma in school-aged children. *Allergy.* 2012;67(2):257–64.
56. Duijts L. Fetal and infant origins of asthma. *Eur J Epidemiol.* 2012;27(1):5-14.
57. Sonnenschein-van der Voort AM, Jaddoe VW, Raat H, Moll HA, Hofman A, de Jongste JC, et al. Fetal and infant growth and asthma symptoms in preschool children: the Generation R Study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2012;185(7):731–37.
58. Anderson EL, Fraser A, Martin RM, Kramer MS, Oken E, Patel R, et al. Associations of postnatal growth with asthma and atopy: the PROBIT Study. *Pediatr Allergy Immunol.* 2013;24(2):122–30.
59. Rzehak P, Wijga AH, Keil T, Eller E, Bindselev-Jensen C, Smit HA, et al. Body mass index trajectory classes and incident asthma in childhood: results

from 8 European Birth Cohorts—a Global Allergy and Asthma European Network initiative. *J Allergy Clin Immunol*. 2013;131(6):1528–36.

60. Källén B, Finnström O, Nygren KG, Otterblad Olausson P. Association between preterm birth and intrauterine growth retardation and child asthma. *Eur Respir J*. 2013;41(3):671-76.

61. Bacharier LB. Early-life weight gain, prematurity, and asthma development. *J Allergy Clin Immunol* 2014;133(5):1330-1.

62. Sonnenschein-van der Voort AM, 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. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;133(5):1317-29.

63. Harju M, Keski-Nisula L, Georgiadis L, Räisänen S, Gissler M, Heinonen S. The burden of childhood asthma and late preterm and early term births. *J Pediatr*. 2014;164(2):295-9.e1.

64. Liu X, Olsen J, Agerbo E, Yuan W, Cnattingius S, Gissler M, et al. Birth weight, gestational age, fetal growth and childhood asthma hospitalization. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2014;10(1):13.

65. Xu XF, Li YJ, Sheng YJ, Liu JL, Tang LF, Vhen ZM. Effect of low birth weight on childhood asthma: a meta-analysis. *BMC Pediatr*. 2014;14:275.

66. Damgaard AL, Hansen BM, Mathiasen R, Buchvald F, Lange T, Greisen G. Prematurity and prescription asthma medication from childhood to young adulthood: a danish national cohort study. *PLoS One*. 2015;10(2):e0117253.

67. Voge GA, Katusic SK, Qin R, Juhn YJ. Risk of Asthma in Late Preterm Infants: A Propensity Score Approach. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2015. pii: S2213-2198(15)00138-5. [Epub ahead of print]

68. Coiras MT, Perez-Brena P, García ML, Casas I. Simultaneous detection of influenza A,B, and C viruses, respiratory syncytial virus, and adenoviruses in clinical samples by multiplex reverse transcription nested-PCR assay. *J Med Virol*. 2003;69:132-144.

Bibliografía

69. Mejías A, Chávez-Bueno S, Ramilo O. Respiratory syncytial virus pneumonia: mechanisms of inflammation and prolonged airway hyperresponsiveness. *Curr Opin Infect Dis.* 2005; 18(3):199-204.
70. Sigurs N, Gustafsson PM, Bjarnason R, Lundberg F, Schmidt S, Sigurbergsson F, et al. Severe respiratory syncytial virus bronchiolitis in infancy and asthma and allergy at age 13. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005;171(2):137-41.
71. Kwinta P, Pietrzyk JJ. Preterm birth and respiratory disease in later life. *Expert Rev Respir Med.* 2010;4(5):593-604.
72. Korppi M, Hyvärinen M, Piippo-Savolainen E. Which is the principal early-life infection-related risk factor for asthma?. *Eur Respir J.* 2012;39(5):1274-5.
73. Blanken MO, Rovers MM, Molenaar JM, Winkler-Seinstra PL, Meijer A, Kimpen JL, et al. Respiratory syncytial virus and recurrent wheeze in healthy preterm infants. *N Engl J Med.* 2013;368(19):1791-9.
74. Von Mutius E. Infection: friend or foe in the development of atopy and asthma? The epidemiological evidence. *Eur Respir J.* 2001;18(5):872-81.
75. Devulapalli CS, Carlsen KCL, Haland G, Munthe-kaas MC, Pettersen M, Mowinckel P, et al. Severity of obstructive airways disease by age 2 years predicts asthma at 10 years of age. *Thorax.* 2008;63(1):8-13.
76. Doering G, Gusenleitner W, Belohradsky BH, Burdach S, Resch B, Liese JG. The risk of respiratory syncytial virus-related hospitalizations in preterm infants of 29 to 35 weeks' gestational age. *Pediatr Infect Dis J.* 2006;25(12):1188-90.
77. Sigurs N, Aljassim F, Kjellman B, Robinson PD, Sigurbergsson F, Bjarnason R, et al. Asthma and allergy patterns over 18 years after severe RSV bronchiolitis in the first year of life. *Thorax.* 2010;65(12):1045-52.
78. Law BJ, Langley JM, Allen U, Paes B, Lee DS, Mitchell I, et al. The Pediatric Investigators Collaborative Network on Infections in Canada study of predictors of hospitalization for respiratory syncytial virus infection for infants

born at 33 through 35 completed weeks of gestation. *Pediatr Infect Dis J.* 2004;23(9):806-14.

79. Carbonell-Estrany X, Figueras-Aloy J, Law BJ, Infección Respiratoria Infantil por Virus Respiratorio Sincitial Study Group, Pediatric Investigators Collaborative Network on Infections in Canada Study Group. Identifying risk factors for severe respiratory syncytial virus among infants born after 33 through 35 completed weeks of gestation: different methodologies yield consistent findings. *Pediatr Infect Dis J.* 2004;23(11 Suppl):S193-201.

80. Figueras-Aloy J, Carbonell-Estrany X, Quero J, IRIS Study Group. Case-control study of the risk factors linked to respiratory syncytial virus infection requiring hospitalization in premature infants born at a gestational age of 33-35 weeks in Spain. *Pediatr Infect Dis J.* 2004;23(9):815-20.

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

82. Figueras Aloy J, Carbonell Estrany X, Comité de Estándares de la SENeo. Actualización de las recomendaciones de la Sociedad Española de Neonatología para la utilización del palivizumab como profilaxis de las infecciones graves por el virus respiratorio sincitial. *An Pediatr (Barc).* 2015;82(3):199.e1-2.

83. Figueras Aloy J, Quero, Doménech E, López Herrera MC, Izquierdo I, Losada A, et al. Recomendaciones para la prevención de la infección por virus respiratorio sincitial. *An Pediatr (Barc).* 2005;63(4):357-62.

84. Figueras Aloy J, Carbonell Estrany X, Comité de Estándares de la Sociedad Española de Neonatología. [Recommendations for the use of palivizumab in the prevention of respiratory syncytial virus infection in late preterm infants (32(1) to 35(0) weeks of gestation)]. *An Pediatr (Barc).* 2010;73(2):98.e1-4.

85. American Academy of Pediatrics Committee on Infectious Diseases; American Academy of Pediatrics Bronchiolitis Guidelines Committee. Updated

Bibliografía

guidance for palivizumab prophylaxis among infants and young children at increased risk of hospitalization for respiratory syncytial virus infection. *Pediatrics*. 2014;134(2):415-20.

86. Stensballe LG, Fullarton JR, Carbonell-Estrany X, Simoes EA. Population based external validation of a European predictive model for respiratory syncytial virus hospitalization of premature infants born 33 to 35 weeks of gestational age. *Pediatr Infect Dis J*. 2010;29(4):374-6.

87. Grupo de Trabajo de la Guía de Práctica Clínica sobre Bronquiolitis Aguda. Fundación Sant Joan de Déu, coordinador. Guía de Práctica Clínica sobre Bronquiolitis Aguda. Plan de Calidad para el Sistema Nacional de Salud del Ministerio de Sanidad y Política Social. Agència d'Avaluació de Tecnologia i Recerca Mèdiques;2010. Guías de Práctica Clínica en el Sistema Nacional de Salud:AATRM.Nº2007/05.

88. American Academy of Pediatrics Subcommittee on Diagnosis and Management of Bronchiolitis. Diagnosis and management of bronchiolitis. *Pediatrics*. 2006;118(4):1774-93.

89. Zhang L, Mendoza-Sassi RA, Wainwright C, Klassen TP. Nebulised hypertonic saline solution for acute bronchiolitis in infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;7:CD006458

90. Tal G, Cesar K, Oron A, Hourí S, Ballin A, Mandelberg A. Hypertonic saline/epinephrine treatment in hospitalized infants with viral bronchiolitis reduces hospitalization stay: 2 years experience. *Isr Med Assoc J*. 2006;8(3):169-73.

91. Luo Z, Liu E, Luo J, Li S, Zeng F, Yang X, et al. Nebulized hypertonic saline/salbutamol solution treatment in hospitalized children with mild to moderate bronchiolitis. *Pediatr Int*. 2010;52(2):199-202.

92. Winterstein AG, Knox CA, Kubilis P, Hampp C. Appropriateness of age thresholds for respiratory syncytial virus immunoprophylaxis in moderate-preterm infants: a cohort study. *JAMA Pediatr*. 2013;167(12):1118-24.

93. Yoshihara S, Kusuda S, Mochizuki H, Okada K, Nishima S, Simões EA, et al. Effect of palivizumab prophylaxis on subsequent recurrent wheezing in preterm infants. *Pediatrics*. 2013;132(5):811-8.
94. Langley GF, Anderson LJ. Epidemiology and prevention of respiratory syncytial virus infections among infants and young children. *Pediatr Infect Dis J*. 2011;30(6):510-7.
95. Hyvärinen MK, Kotaniemi-Syrjänen A, Reijonen TM, Korhonen K, Korppi MO. Lung function and bronchial hyper-responsiveness 11 years after hospitalization for bronchiolitis. *Acta Paediatr*. 2007;96(10):1464-9.
96. Koponen P, Helminen M, Paasilta M, Luukkaala T, Korppi M. Preschool asthma after bronchiolitis in infancy. *Eur Respir J*. 2012 ;39(1):76-80.
97. Helfrich AM, Nylund CM, Eberly MD, Eide MB, Stagliano DR. Healthy Late-preterm infants born 33-36+6 weeks gestational age have higher risk for respiratory syncytial virus hospitalization. *Early Hum Dev*. 2015;91(9):541-6.
98. GINA 2014. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Available from: <http://www.ginasthma.org/>.
99. Wise J. Smoking bans are linked to reduction in preterm births and childhood asthma, says study. *BMJ*. 2014;348:g2414.
100. Haberg SE, Stigum H, Nystad W, Nafstad P. Effects of pre- and postnatal exposure to parental smoking on early childhood respiratory health. *Am J Epidemiol*. 2007;166(6):679-86.
101. Dietz PM, Homa D, England LJ, Burley K, Tong VT, Dube SR, et al. Estimates of nondisclosure of cigarette smoking among pregnant and nonpregnant women of reproductive age in the United States. *Am J Epidemiol*. 2011;173(3):355-9.
102. Russell T, Crawford M, Woodby L. Measurements for active cigarette smoke exposure in prevalence and cessation studies: why simply asking pregnant women isn't enough. *Nicotine & tobacco research*. 2004;6 Suppl 2: 141-51.

Bibliografía

103. Frischer T, Kuehr J, Meinert R, Karmaus W, Urbanek R. Risk factors for childhood asthma and recurrent wheezy bronchitis. *Eur J Pediatr.* 1993;152(9):771-5.
104. Grischkan J, Storfer-Isser A, Rosen CL, Larkin EK, Kirchner HL, South A, et al. Variation in childhood asthma among former preterm infants. *J Pediatr.* 2004;144(3):321-6.
105. Jaakkola JJ, Gissler M. Maternal smoking in pregnancy, fetal development, and childhood asthma. *Am J Public Health.* 2004;94(1):136-40.
106. Debley JS, Smith JM, Redding GJ, Critchlow CW. Childhood asthma hospitalization risk after cesarean delivery in former term and premature infants. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2005;94(2):228-33.
107. Taveras EM, Camargo CA Jr, Rifas-Shiman SL, Oken E, Gold DR, Weiss ST, et al. Association of birth weight with asthma-related outcomes at age 2 years. *Pediatr Pulmonol.* 2006;41(7):643-8.
108. Aspberg S, Dahlquist G, Kahan T, Källén B. Is neonatal phototherapy associated with an increased risk for hospitalized childhood bronchial asthma?. *Pediatr Allergy Immunol.* 2007;18(4):313-9.
109. Aspberg S, Dahlquist G, Kahan T, Källén B. Confirmed association between neonatal phototherapy or neonatal icterus and risk of childhood asthma. *Pediatr Allergy Immunol.* 2010;21(4 Pt 2): e733-9.
110. Kumar R, Yu Y, Story RE, Pongracic JA, Gupta R, Pearson C, et al. Prematurity, chorioamnionitis, and the development of recurrent wheezing: a prospective birth cohort study. *J Allergy Clin Immunol.* 2008;121(4):878-84.e6.
111. Sobko T, Schiött J, Ehlin A, Lundberg J, Montgomery S, Norman M. Neonatal sepsis, antibiotic therapy and later risk of asthma and allergy. *Paediatr Perinat Epidemiol.* 2010;24(1):88-92.
112. Getahun D, Strickland D, Zeiger RS, Fassett MJ, Chen W, Rhoads GG, et al. Effect of chorioamnionitis on early childhood asthma. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2010;164(2):187-92.

113. Lim RH, Kobzik L, Dahl M. Risk for asthma in offspring of asthmatic mothers versus fathers: a meta-analysis. *PLoS One*. 2010;5(4):e10134.
114. Penders J, Kummeling I, Thijs C. Infant antibiotic use and wheeze and asthma risk: a systematic review and meta-analysis. *Eur Respir J*. 2011;38(2):295-302.
115. Almqvist C, Wettermark B, Hedlin G, Ye W, Lundholm C. Antibiotics and asthma medication in a large register-based cohort study – confounding, cause and effect. *Clin Exp Allergy*. 2012;42(1):104-11.
116. Bisgaard H, Li N, Bonnelykke K, Chawes BL, Skov T, Paludan-Muller G, et al. Reduced diversity of the intestinal microbiota during infancy is associated with increased risk of allergic disease at school age. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;128(3):646-52.e1-5.
117. Duijts L, Jaddoe VW, van der Valk RJ, Henderson JA, Hofman A, Raat H, et al. Fetal exposure to maternal and paternal smoking and the risks of wheezing in preschool children: the Generation R Study. *Chest*. 2012;141(4):876-85.
118. Robison RG, Kumar R, Arguelles LM, Hong X, Wang G, Apollon S, et al. Maternal smoking during pregnancy, prematurity and recurrent wheezing in early childhood. *Pediatr Pulmonol*. 2012;47(7):666-73.
119. Ku MS, Sun HL, Sheu JN, Lee HS, Yang SF, Lue KH. Neonatal jaundice is a risk factor for childhood asthma: a retrospective cohort study. *Pediatr Allergy Immunol*. 2012;23(7):623-8.
120. Sonneneschein-van der Voort AMM, Jaddoe VWV, Van der Valk RJP, Willemsen SP, Hofman A, Moll HA, et al. Duration and exclusiveness of breastfeeding and childhood asthma-related symptoms. *Eur Respir J*. 2012;39(1):81-9.
121. Troy Brown. Passive Smoke Exposure Associated With Wheeze, Asthma in Children CME. *Pediatrics*. 2012;129:735-44.

Bibliografía

122. Koshy G, Akrouf KA, Kelly Y, Delpisheh A, Brabin BJ. Matern Asthma in children in relation to pre-term birth and fetal growth restriction. *Matern Child Health J.* 2013;17(6):1119-29.
123. Sun HL, Lue KH, Ku MS. Neonatal jaundice is a risk factor for childhood allergic rhinitis: a retrospective cohort study. *Am J Rhinol Allergy.* 2013;27(3):192-6.
124. Miyake Y, Tanaka K. Lack of relationship between birth conditions and allergic disorders in Japanese children aged 3 years. *J Asthma.* 2013;50(6):555-9.
125. Gaffin JM, Kanchongkittiphon W, Phipatanakul W. Perinatal and early childhood environmental factors influencing allergic asthma immunopathogenesis. *International Immunopharmacology.* 2014;23:337-46.
126. Khalkhali HR, Oshnouei S, Salarilak S, Rahimi Rad M, Karamyar M, Khashabi J. Effects of antibiotic consumption on children 2-8 years of age developing asthma. *Epidemiol Health.* 2014;36:e2014006.
127. Bacharier LB. Early-life weight gain, prematurity, and asthma development. *J Allergy Clin Immunol.* 2014;133(5):1330-1
128. Wang Q, Xu C, Xu D, Liu C, Chen Y. Risks on asthma among city children in China:a nationwide case-control study. *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi.* 2014;35(3):237-41.
129. Jackson DJ, Hartert TV, Martinez FD, Weiss ST, Fahy JV. Asthma: NHLBI Workshop on the Primary Prevention of Chronic Lung Diseases. *Ann Am Thorac Soc.* 2014;11 Suppl 3:S139-45.
130. Metsälä J, Lundqvist A, Virta LJ, Kaila M, Gissler M, Virtanen SM. Prenatal and post-natal exposure to antibiotics and risk of asthma in childhood. *Clin Exp Allergy.* 2015;45(1):137-45.
131. Taussing LM, Wright AL, Holberg CJ, Halonen M, Morgan WJ, Martinez FD. Tucson Children's Respiratory Study: 1980 to present. *J Allergy Clin Immunol.* 2003;111(4):661-75;

132. Spycher BD, Silverman M, Brooke AM, Minder CE, Kuehni CE. Distinguishing phenotypes of childhood wheeze and cough using latent class analysis. *Eur Respir J*. 2008;31(5):974-81.
133. García-Marcos L, Martínez FD. Sibilancias y asma en pediatría: el estudio de la cohorte de Tucson a vista de pájaro. *Bol Pediatr*. 2010;50(sup1):30-36.
134. Stein RT, Holberg CJ, Morgan WJ, Wright AL, Lombardi E, Taussing L, et al. Peak flow variability, methacoline responsiveness and atopy as markers for detecting different wheezing phenotypes in childhood. *Thorax*. 1997;52(11):946-52.
135. Stein RT, Martínez FD. Asthma phenotypes in childhood: lessons from an epidemiological approach. *Paediatr Respir Rev*. 2004;5(2):155-61.
136. Martínez FD, Wright AL, Taussing LM, Holberg CJ, Halonen M, Morgan WJ. Asthma and wheezing in the first six years of life. The Group Health Medical Associates. *N Engl J Med*. 1995;332(3):133-8.
137. Young S, Arnott J, O'keeffe PT, Le Souef PN, Landau LI. The association between early life lung function and wheezing during the first 2 years of life. *Eur Respir J*. 2000;15(1):151-7.
138. Lau S, Illi S, Sommerfeld C, Niggemann B, Völkel K, Madloch C, et al. Transient early wheeze is not associated with impaired lung function in 7-yr-old children. Multicentre Allergy Study Group. *Eur Respir J*. 2003;21(5):834-41.
139. Ball TM, Castro-Rodríguez JA, Griffith KA, Holberg CJ, Martínez FD, Wright AL. Siblings, day-care attendance, and the risk of asthma and Wheezing during childhood. *N Engl J Med*. 2000;343(8):538-43.
140. Lowe LA, Simpson A, Woodcock A, Morris J, Murray CS, Custovic A, et al. Wheeze phenotypes and lung function in preschool children. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005;171(3):231-7.
141. Martínez F. Clinical features of the wheezy infant. In: Martinez F, Godfrey S, editors. *Wheezing disorders in the preschool child*. New York: Martin Dunitz. 2003. p.55-72.

Bibliografía

142. Morgan WJ, Stern DA, Sherrill DL, Guerra S, Holberg CJ, Guilbert TWW, et al. Outcome of asthma and wheezing in the first six years of life: follow-up through adolescence. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005;172(10):1253-8.
143. Morgan WJ, Stern DA, Sherrill DL, Guerra S, Holberg CJ, Martínez FD, et al. Siblings, day-care attendance, and the risk of asthma and wheezing during childhood. *N Engl J Med*. 2000;343(24):538-43.
144. Hyvarinen MK, Kotaniemi-Syrjänen A, Reijonen TM, Coronen K, Korppi MO. Teenage asthma after severe early childhood wheezing: an 11-year prospective follow-up. *Pediatr Pulmonol*. 2005;40(4):316-23.
145. García-García ML, Calvo C, Casas I, Bracamonte T, Rellán A, Gozalo F, et al. Human metapneumovirus bronchiolitis in infancy is an important risk factor for asthma at age 5. *Pediatr Pulmonol*. 2007;42(5):458-64.
146. Castro-Rodríguez JA. ¿Cómo evaluar el riesgo de asma bronquial en lactantes y preescolares? *Arch Bronconeumol*. 2006;42(9):453-6.
147. García Marcos L, Castro-Rodríguez JA, Saurez-Varela MM, Garrido JB, Hernandez GG, Gimeno AM, et al. A different pattern of risk factors for atopic and non-atopic wheezing in 9-12-year-old children. *Pediatr Allergy Immunol*. 2005;16:471-7.
148. Kusel MM, de Klerk NH, Kebabdzic T, Vohma V, Holt PG, Johnston SL, et al. Early life respiratory viral infections, atopic sensitization, and risk of subsequent development of persistent asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2007;119(5):1105-10.
149. Edwards CA, Osman LM, Godden DJ, Douglas JG. Wheezy bronchitis in childhood. A distinct clinical entity with lifelong significance? *Chest*. 2003;124(1):18-24.
150. Phelan PD, Robertson CF, Olinsky A. The Melbourne Asthma Study: 1964-1999. *J Allergy Clin Immunol*. 2002;109(2):189-94.
151. Brand PLP, Baraldi E, Bisgaard H, Boner AL, Castro-Rodríguez JA, Custovic A, et al. Definition, assessment and treatment of wheezing disorders in

preschool children: an evidence-based approach. *Eur Respir J*. 2008;32(4):1096-110.

152. Colin AA, Mc Evoy C, Castile RG. Respiratory morbidity and lung function in preterm infants of 32 to 36 week's gestacional age. *Pediatrics*. 2010;126(1):115-28.

153. Castro-Rodríguez JA, Holberg CJ, Wright AL, Martínez FD. A clinical index to define risk of asthma in young children with recurrent Wheezing. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;162(4 Pt 1):1403-6.

154. Castro-Rodríguez J. The Asthma Predictive Index: a very useful tool for predicting asthma in young children. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;126(2):212-6.

155. Castro-Rodríguez JA. The asthma Predictive Index: early diagnosis os asthma. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2011;11(3):157-61.

156. Guilbert TW, Morgan WJ, Zeiger RS, Bacharier LB, Boehmer SJ, Krawiec M, et al. Atopic characteristics of children with recurrent Wheezing at high risk for the development of childhood asthma. *J Allergy Clin Immunol*.2004;114:1282-7.

157. Chang TS, Lemanske RF, Guilbert TW, Gern JE, Coen MH, Evans MD, et al. Evaluation of the modified asthma predictive index in high risk preschool children. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2013;1(2):152-6.

158. Global Initiative for Asthma. *Global Strategy for Asthma Management and Prevention*. GINA 2015. Available from: <http://www.ginasthma.org/>.

159. Grupo de trabajo para el Consenso sobre Tratamiento del Asma Infantil, Castillo Laita JA, De Benito Fernández J, Escribano Montaner A, Fernández Benítez M, García de la Rubia S, et al. Consenso sobre tratamiento del asma en pediatría. *An Pediatr*. 2007;67(3):253-73.

160. Worldwide variation in prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and atopic eczema: ISAAC. The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) Steering Committee. *Lancet*. 1998;351(9111):1225-32.

Bibliografía

161. Mata Fernández C, Fernández-Benitez M, Pérez Miranda M, Guillén Grima F. Validation of the Spanish version of the Phase III ISAAC questionnaire on asthma. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2005;15(3):201-10.
162. Casan P, Sánchez J, Castillo J. Normativa para la espirometría forzada. Recomendaciones SEPAR nº 1. Barcelona: Ed Doyma, SA. 1985.
163. Morato Rodríguez M^oD, González Pérez-Yarza E, Emparanza Knörr JI, Pérez Legorburu A, Aguirre Conde A, Delgado Rubio A. Valores espirométricos en niños sanos de un área urbana de la Comunidad Autónoma Vasca. *An Esp Pediatr* 1999;51(1):17-21.
164. Beydon Y, Davis SD, Lombardi E, Arets HGM, Aurora P, Bisgaard H, et al. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: pulmonary function testing in preschool children. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007;175(12):1304-45.
165. Bercedo Sanz A, Úbeda Sansano MI, Pardos Martínez C. Espirometría. *FAPap Monogr*. 2015;1:4
166. Pérez-Yarza EG, Villa JR, Cobos N, Navarro M, Salcedo A, Martín C, et al. Espirometría forzada en preescolares sanos bajo las recomendaciones de la ATS/ERS : estudio CANDELA. *An Pediatr (Barc)*. 2009;70 (1):3-11.
167. García-Río F, Calle M, Burgos F, Casan P, Del Campo F, Galdiz JB, et al. Espirometría Normativa SEPAR. *Arch Bronconeumol*. 2013;49(9):388-401.
168. Asher, M.I., Montefort, S., Bjorksten, B., Lai, C.K., Strachan, D.P., Weiland, S.K. et al, Worldwide time trends in the prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and eczema in childhood: ISAAC Phases One and Three repeat multicountry cross-sectional surveys. *Lancet*. 2006;368(9537):733-43.
169. Kusel MM, de Klerk NH, Kebabze T, Vohma V, Holt PG, Johnston SL, et al. Early life respiratory viral infections, atopic sensitization, and risk of subsequent development of persistent asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2007;119(5):1105-10.

170. Kusel MMH, Kebabze T, Johnston SL, Holt PG, Sly PD. Febrile respiratory illnesses in infancy and atopy are risk factors for persistent asthma and wheeze. *Eur Respir J*. 2012;39(4):876-82.
171. Von Kobyletzki L, Bornehag CG, Hasselgren M, Larsson M, Lindström CB, Svensson A. Eczema in Early Childhood is Strongly Associated With the Development of Asthma and Rhinitis in a Prospective Cohort. *BMC Dermatol*. 2012;12:11.
172. Saunes M, Oien T, Dotterud CK, Romundstad PR, Storro O, Holmen TL, et al. Early eczema and risk of childhood asthma: a prospective, population-based study. *BMC Pediatr*. 2012;12:168.
173. Rosas-Salazar C, Ramratnam SK, Brehm JM, Han YY, Boutaoui N, Forno E, et al. Prematurity, atopy, and childhood asthma in Puerto Ricans. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;133(2):357-62.
174. Cobos Barroso N, Pérez-Yarza EG, Sardón Prado O, Reverté Bover C, Gartner S, Korta Murua J. Óxido nítrico exhalado en niños: un indicador no invasivo de la inflamación de las vías aéreas. *Arch Bronconeumol*. 2008;44(1):41-51.
175. Kostikas K, Papaioannou AI, Tanou K, Koutsokera A, Papala M, Gourgoulianis KI. Portable exhaled nitric oxide as a screening tool for asthma in young adults during pollen season. *Chest*. 2008;133(4):906-13.
176. Álvarez Caro F, Pérez Guirado A, Ruíz del Árbol Sánchez P, de Miguel Mallén A, Álvarez Berciano F. Óxido nítrico exhalado en el asma infantil. *Arch Argent Pediatr* 2010;108(6):544-51
177. Masaro AF, Mehta S, Lilly CM, Kobzik L, Reilly JJ, Drazen JM. Elevated nitric oxide concentrations in isolated lower airways gas of asthmatic subjects. *Am J Respir Crit Care Med*. 1996;153(5):1510-4.
178. Paraskakis E, Brindicci C, Fleming L, Krol R, Kharitonov SA, Wilson NM, et al. Measurement of bronchial and alveolar nitric oxide production in normal children and children with asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006;174(3):260-7.

Bibliografía

179. Kippelen P, Caillaud C, Robert E, Masmoudi K, Préfaut C.. Exhaled nitric oxide level during and after heavy exercise in athletes with exercise induced hypoxaemia. *Pflugers Arch.* 2002;444(3):397-404.
180. Scollo M, Zanconato S, Ongaro R, Zaramella C, Zacchello F, Baraldi E. Exhaled nitric oxide and exercise induced bronchoconstriction in asthmatic children. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000;161(3 Pt 1):1047-50.
181. Kisson N, Duckworth LJ, Blake KW, Murphy SP, Lima JJ. Effect of beta2 agonist treatment and spirometry on exhaled nitric oxide in healthy children with asthma. *Pediatr Pulmonol.* 2002;34(3):203-8.
182. Deykin A, Masoro AF, Coulston E, Drazen JM, Israel E.. Exhaled nitric oxide following repeated spirometry or repeated plethysmography in healthy individuals. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000;161(4 Pt 1):1237-40.
183. Roberts G, Hurley C, Bush A, Lack G. Longitudinal study of grass pollen exposure, symptoms, and exhaled nitric oxide in childhood seasonal allergic asthma. *Thorax.* 2004;59(9):752-6.
184. Pijnenburg MW, De Jongste JC. Exhaled nitric oxide in childhood asthma: a review. *Clin Exp Allergy.* 2008;38(2):246-59.
185. Fritsch M, Uxa S, Horak F Jr, Putschoggl B, Dehlink E, Szepfalusi Z, et al. Exhaled nitric oxide in the management of childhood asthma: a prospective 6-months study. *Pediatr Pulmonol.* 2006;41(9):855-62.
186. Moeller A, Franklin P, Hall TL, Turner S, Straub D, Wildhaber JH, et al. Inhaled fluticasone dipropionate decreases levels of nitric oxide in recurrently wheezy infants. *Pediatr Pulmonol.* 2004;38(3):250-5.
187. de Jongste JC. To wheeze or not to wheeze. Prospective FeNO-typing in early infancy. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006;174(12):1281-2.
188. Mahut B, Peyrard S, Delclaux C. Exhaled nitric oxide and clinical phenotypes of childhood asthma. *Respir Res.* 2011;12:65.
189. Chang D, Yao W, Tiller CJ, Kisling J, Slaven JE, Yu Z, et al. Exhaled nitric oxide during infancy as a risk factor for asthma and airway hyperreactivity. *Eur Respir J.* 2015;45(1):98-106

190. Ferrante G, Malizia V, Antona R, Corsello G, La Grutta S. The value of FeNO measurement in childhood asthma: uncertainties and perspectives. *Multidiscip Respir Med*. 2013;8(1):50.
191. Carrascosa A, Fernández JM, Fernández C, Ferrández A, López-Siguero JP, Rueda C, et al. Estudio Transversal Español de Crecimiento 2008: II. Valores de talla, peso e índice de masa corporal in 32.064 sujetos (16.607 varones, 15.457 mujeres) desde el nacimiento hasta alcanzar la talla adulta. *An Pediatr (Barc)*. 2008;68(6):552-69.
192. Carrascosa A, Ferrández A, Yeste D, García- Dihinx J, Romo A, Copil A, et al. Estudio transversal español de crecimiento 2008: I.- Valores de peso y longitud en 9.362 (4.884 varones, 4.478 niñas) recién nacidos de 26-42 semanas de edad gestacional. *An Pediatr (Barc)*. 2008;68(6):544-51.
193. Fenton TR, Kim JH. A systematic review and meta-analysis to revise the Fenton growth chart for preterm infants. *BMC Pediatr*. 2013;13:59.
194. Jenkins MA, Clarke JR, Carlin JB, Robertson CF, Hooper JL, Dalton MF, et al. Validation of questionnaire and bronchial hyperresponsiveness against respiratory physician assessment in the diagnosis of asthma. *Int J Epidemiol*. 1996; 25:609-16.
195. GEMA^{4.0} Guía Española para el Manejo del Asma. 2015. www.gemasma.com
196. Sardón Prado O, Morera G, Herdman M, Moreno Galdó A, Pérez-Yarza EG, Detmar S, et al. Versión española del TAPQOL: calidad de vida relacionada con la salud en niños de 3 meses a 5 años. *An Pediatr*. 2008;68(5):420-4.
197. Liu J, Linara E, Zhao W, Ma H, Ahuja K, Wang J. Neonatal and obstetric outcomes of in vitro fertilization (IVF) and natural conception at a Chinese reproductive unit. *Clin Exp Obstet Gynecol*. 2015;42(4):452-6.
198. Ombelet W, De Sutter P, Van der Elst J, Martens G. Multiple gestation and infertility treatment: registration, reflection and reaction--the Belgian project. *Hum Reprod Update*. 2005;11(1):3-14.

Bibliografía

199. Dars S, Malik S, Samreen I, Kazi RA. Maternal morbidity and perinatal outcome in preterm premature rupture of membranes before 37 weeks gestation. *Pak J Med Sci.* 2014;30(3):626-9.
200. Lee SM, Park JW, Kim BJ, Park CW, Park JS, Jun JK, et al. Acute histologic chorioamnionitis is a risk factor for adverse neonatal outcome in late preterm birth after preterm premature rupture of membranes. *PLoS One.* 2013;8(12):e79941.
201. Sibai B, Dekker G, Kupferminc M. Pre-eclampsia. *Lancet* 2005;365:785-9.
202. Chen Y, Zou L, Li G, Ruan Y, Wang X, Zhang W. Appropriate delivery mode and timing of termination for pregnancy with low birth weight infants. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi.* 2015;50(5):323-8.
203. De Luca R, Boulvain M, Irion O, Berner M, Pfister RE. Incidence of early neonatal mortality and morbidity after late-preterm and term cesarean delivery. *Pediatrics.* 2009;123(6):e1064-71.
204. Teune MJ, Bakhuizen S, Gyamfi Bannerman C, Opmeer BC, van Kaam AH, van Wassenaer AG, et al. A systematic review of severe morbidity in infants born late preterm. *Am J Obstet Gynecol.* 2011;205(4):374.e1-9.
205. Liu J, Linara E, Zhao W, Ma H, Ahuja K, Wang J. Neonatal and obstetric outcomes of in vitro fertilization (IVF) and natural conception at a Chinese reproductive unit. *Clin Exp Obstet Gynecol.* 2015;42(4):452-6.
206. Ombelet W, De Sutter P, Van der Elst J, Martens G. Multiple gestation and infertility treatment: registration, reflection and reaction--the Belgian project. *Hum Reprod Update.* 2005;11(1):3-14.
207. Melamed N, Klinger G, Tenenbaum-Gavish K, Herscovici T, Linder N, Hod M, et al. Short-term neonatal outcome in low-risk, spontaneous Singleton, late preterm deliveries. *Obstet Gynecol.* 2009;114(2 Pt 1):253-60.

208. Gouyon JB, Iacobelli S, Ferdynus C, Bonsante F. Neonatal problems of late and moderate preterm infants. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2012;17(3):146-52.
209. Isaacson LJ. Steps to Successfully Breastfeed the Premature Infant. *Neonatal Network.* 2006;25(2):77-86.
210. Holditch-Davis D, Merrill P, Schwartz T, Scher M. Predictors of wheezing in prematurely born children. *J Obstet Gynecol Neonatal Nurs.* 2008;37(3):262-73.
211. Oddy WH, Sly PD, de Klerk NH, Landau LI, Kendall GE, Holt PG, et al. Breast feeding and respiratory morbidity in infancy: a Barth cohorte study. *Arch Dis Child.* 2003;88(3):224-8.
212. Hederos CA, Hasselgren M, Hedlin G, Bornehag CG. Comparison of clinically diagnosed asthma with parental assessment of children's asthma in a questionnaire. *Pediatr Allergy Immunol.* 2007; 18:135-41.
213. García-Marcos L, Batllés Garrido J, Blanco-Quirós A, García Hernández G, Guillén Grima F, González Díaz C, et al. Influence of two different geoclimatic zones on the prevalence and trends of asthma symptoms among Spanish adolescents and schoolchildren. *Int J Biometeorol.* 2009; 53:53-60.
214. Schatz M, Clark S, Camargo CA. Sex differences in the presentation and course of asthma hospitalizations. *Chest.* 2006; 129:50-5.
215. García-Marcos L, Quirós AB, Hernández GG, Guillén-Grima F, Diaz CG, Urena IC, et al. Stabilization of asthma prevalence among adolescents and increase among schoolchildren (ISAAC phases I and III) in Spain. *Allergy.* 2004; 59:1301-7.
216. Carvajal-Urueña I, García-Marcos L, Busquets-Monge R, Morales Suárez-Varela M, García de Andoain J, Batlles-Garrido J, et al. Variaciones geográficas en la prevalencia de síntomas de asma en los niños y adolescentes españoles. International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) fase III España. *Arch Bronconeumol.* 2005; 41:659-66.

Bibliografía

217. Fauke J, Lum S, Kirkby J, Hennessy E, Marlow N, Rowell V, et al. Lung function and respiratory symptoms at 11 years in children born extremely preterm: the EPICure study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2010;182(2):237-45.
218. Vrijlandt EJ, Gerritsen J, Boezen HM, Duiverman EJ; Dutch POPS-19 Collaborative Study Group. Gender differences in respiratory symptoms in 19 year old adults born preterm. *Respir Res.* 2005;6:117.
219. Pelkonen AS, Hakulinen AL, Turpeinen M. Bronchial lability and responsiveness in school children born very preterm. *Am J Respir Crit Care Med.* 1997;156(4 Pt 1):1178-84.
220. Martínez FD, Stern DA, Wright AL, Taussing LM, Halonen M. Differential immune responses to acute lower respiratory illness in early life and subsequent development of persistent wheezing and asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 1998;102(6 Pt 1):915-20.
221. Halonen M, Stern DA, Wright AL, Taussig LM, Martinez FD. *Alternaria* as a major allergen for asthma in children raised in a desert environment. *Am J Respir Crit Care Med.* 1997;155(4):1356-61.
222. Prado OS, Pérez-Yarza EG, Ruiz AA, Murua JK, Elósegui PC, Aramburu JM, et al. Fraction of Exhaled Nitric Oxide and Asthma Predictive Index in Infants Less Than Two Years old. *Arch Bronconeumol.* 2011;47(5):234-8.
223. Brusse JE, Smit HA, Kerkhof M, Koopman LP, Wijga AH, Postma DS, et al. Exhaled nitric oxide in 4 year old children: relationship with asthma and atopy. *Eur Respir J.* 2005;25(3):455-61.
224. Visser MJ, de Wit MC, van Aalderen WM, Postma DS, Brand PL. Exhaled nitric oxide in children measured by tidal breathing method: differences between asthmatics and nonasthmatic controls. *Pediatr Pulmonol.* 2000;29(6):434-7.
225. Theunissen NC, Veen S, Fekkes M, Koopman HM, Zwinderman KA, Brugman E, et al. Quality of life of preschool children born preterm. *Dev Med Child Neurol.* 2001;43(7):460-5.

226. Mohangoo AD, Essink-Bot ML, Juniper EF, Moll HA, de Koning HJ, Raat H, Health-related quality of life in preschool children with wheezing and dysnea: Preliminary results from a random general population sample. *Qual Life Res.* 2005;14(8):1931-6.

227. Ketharanathan N, Lee W, de Mol AC. Health-related quality of life, emotional and behavioral problems in mild to moderate prematures at pre-school age. *Early Hum Dev.* 2011;87(10):705-9.

228. Zwicker JG, Harris SR. Quality of life of formerly preterm and very low Barth weight infants from preschool age to adulthood: a systematic review. *Pediatrics.* 2008;121(2):e366-76.

10. ANEXOS

10. ANEXOS

**10.1. ANEXO 1. Administración de palivizumab
(tomado de Figueras Aloy ⁸²)****Indicaciones**

De acuerdo con la evidencia científica actual, la profilaxis con palivizumab se considera:

- En los prematuros sin displasia broncopulmonar (DBP) ni cardiopatía congénita y con edad gestacional \leq 28 semanas y 6 días, su indicación en los primeros 12 meses de vida implica la repetición de la tanda completa (5 dosis) en la siguiente estación, en lactantes con edad superior a 9 meses y elevado peso. Esta segunda tanda puede ser desaconsejada, lo cual comportaría un sustancial ahorro de recursos, indicándola solamente a los menores de 9 meses. Si se considera el inicio de la estación VRS el 15 de octubre, incluiría aquellos nacidos a partir del 15 de enero inclusive.
- El límite de 35 semanas 0 días en el grupo de los prematuros moderados se presta a confusión, ya que en ocasiones se desconocen los días y se incluyen todos los prematuros de 35 semanas. Parece más lógico incluir hasta las 34 semanas y 6 días, con lo cual todos los prematuros de 35 semanas quedarían excluidos de las recomendaciones. El hecho de evitar este sobretratamiento también abarataría el coste de la profilaxis. Cabe recordar que del grupo de prematuros con edad gestacional comprendida entre 32 semanas 0 días y 34 semanas 6 días solo se tratarían de forma excepcional aquellos que reunieran los 2 criterios mayores: edad menor de 10 semanas al inicio de la estación (nacidos a partir del 6 de agosto inclusive) y con al menos un hermano que acude al colegio o guardería. Este subgrupo corresponde aproximadamente a un 18% del total de estos prematuros.

Anexos

- El grupo de edad gestacional intermedia, entre 29 semanas 0 días y 31 semanas 6 días (en lugar de 32 semanas 0 días por el mismo motivo ya aducido anteriormente) se trataría si la edad al inicio de la estación fuera menor de 6 meses (nacidos a partir del 15 de abril inclusive).
- Los neonatos con cardiopatía congénita y con alteración hemodinámica persistente o DBP que requiera tratamiento en los últimos 12 meses deberían ser tratados un segundo año.

Calendario de aplicación

Adelantarse a la epidemia y no esperar a que se haya extendido es una de las pautas más importantes para conseguir una adecuada protección de los pacientes, ya que algunos estudios muestran que parece necesario más de una dosis para conseguir niveles inmunoprotectores. Es importante el cumplimiento adecuado del calendario de administración de la inmunoprofilaxis, ya que la efectividad es menor en aquellos pacientes que no cumplieron escrupulosamente el calendario. Una vez iniciada la profilaxis debe continuarse durante toda la estación.

Dado que en nuestro medio la patología por VRS suele iniciarse a finales de octubre-noviembre, se recomienda iniciar la profilaxis a mediados de octubre y continuarla con una aplicación mensual hasta el final del período epidémico (mediados de febrero, 5 dosis), para obtener una cobertura inmunitaria hasta marzo (evidencia nivel III). Excepcionalmente, si la epidemia se alarga, podría administrarse una sexta dosis. En los recién nacidos tributarios de inmunoprofilaxis que deban ser dados de alta durante la estación del VRS, se recomienda la administración de la primera dosis de palivizumab 3-5 días antes del alta y mensualmente durante lo que quede de estación del VRS.

Condiciones de administración

La prescripción y dispensación es siempre a través de la farmacia hospitalaria. De esta forma, además de asegurar la correcta utilización, se consigue una concentración de pacientes en fechas predeterminadas que puede conducir a un ahorro del producto, por utilización completa de los viales. Se tendrá un especial cuidado en evitar los contactos con otros niños afectados de procesos respiratorios. Por ello es recomendable un horario y dependencias que minimicen el riesgo de contagio.

El almacenaje y transporte del palivizumab debe realizarse entre 2 y 8°C, sin congelar. Una vez reconstituida la solución de palivizumab, se dejará como mínimo 20 min a la temperatura ambiente y se administrará durante las 3 h siguientes a la preparación. La dosis mensual será de 15 mg/kg, por vía intramuscular.

10.2. ANEXO 2. Escala TAPQOL.
(Tomado de Sardón Prado ¹⁹⁶)

TAPQOL ESCALA **ITEMS**

FUNCIONES FISIOLÓGICAS

En los últimos 3 meses su hijo/a ha presentado alguno de estos síntomas o molestias?

Digestivo.

Su hijo ha presentado o sentido...

1. Dolores de barriga.

Nunca	Alguna vez	A menudo
En ese momento su hijo/a se encontraba		
Bien	Regular	Bastante mal Mal

2. Tiene cólicos.

Nunca	Alguna vez	A menudo
En ese momento su hijo/a se encontraba		
Bien	Regular	Bastante mal Mal

Piel

Su hijo ha presentado...

3. Eccema.

Nunca	Alguna vez	A menudo
En ese momento su hijo/a se encontraba		
Bien	Regular	Bastante mal Mal

4. Picor de piel.

Nunca	Alguna vez	A menudo
En ese momento su hijo/a se encontraba		
Bien	Regular	Bastante mal Mal

5. Piel seca.

Nunca	Alguna vez	A menudo
En ese momento su hijo/a se encontraba		
Bien	Regular	Bastante mal Mal

Respiratorio.

Su hijo ha presentado o sentido...

6. Bronquitis.

Nunca	Alguna vez	A menudo
En ese momento su hijo/a se encontraba		
Bien	Regular	Bastante mal Mal

7. Dificultad respiratoria.

Nunca	Alguna vez	A menudo
En ese momento su hijo/a se encontraba		
Bien	Regular	Bastante mal Mal

8. Ahogo o falta de aire.

Nunca	Alguna vez	A menudo
En ese momento su hijo/a se encontraba		
Bien	Regular	Bastante mal Mal

9. Náuseas.

Nunca	Alguna vez	A menudo
En ese momento su hijo/a se encontraba		
Bien	Regular	Bastante mal Mal

Sueño.

Como duerme su hijo?

10. ¿Ha tenido un sueño inquieto?

Nunca	Alguna vez	A menudo
En ese momento su hijo/a se encontraba		
Bien	Regular	Bastante mal Mal

11. ¿Ha pasado parte de la noche despierto?

Nunca	Alguna vez	A menudo
En ese momento su hijo/a se encontraba		
Bien	Regular	Bastante mal Mal

12. ¿Ha llorado por la noche?

Nunca	Alguna vez	A menudo
En ese momento su hijo/a se encontraba		
Bien	Regular	Bastante mal Mal

13. ¿Ha tenido problemas para dormir toda la noche?

Nunca	Alguna vez	A menudo
En ese momento su hijo/a se encontraba		
Bien	Regular	Bastante mal Mal

Apetito.

Como come y bebe su hijo?

14. ¿Ha tenido poco apetito?

Nunca	Alguna vez	A menudo	
En ese momento su hijo/a se encontraba			
Bien	Regular	Bastante mal	Mal

15. ¿Ha tenido problemas para comer lo suficiente?

Nunca	Alguna vez	A menudo	
En ese momento su hijo/a se encontraba			
Bien	Regular	Bastante mal	Mal

16. ¿Se ha negado a comer?

Nunca	Alguna vez	A menudo	
En ese momento su hijo/a se encontraba			
Bien	Regular	Bastante mal	Mal

DESARROLLO SOCIAL

Problemas de conducta...

17. Ha tenido rabietas.

Nunca	Alguna vez	A menudo
-------	------------	----------

18. Ha estado agresivo.

Nunca	Alguna vez	A menudo
-------	------------	----------

19. Ha estado irritable.

Nunca	Alguna vez	A menudo
-------	------------	----------

20. Ha estado enfadado/a.

Nunca	Alguna vez	A menudo
-------	------------	----------

21. Se ha mostrado inquieto/a o impaciente con usted.

Nunca	Alguna vez	A menudo
-------	------------	----------

22. Ha estado obstinado/a o rebelde con usted.

Nunca	Alguna vez	A menudo
-------	------------	----------

23. No ha podido controlar a su hijo/a.

Nunca	Alguna vez	A menudo
-------	------------	----------

Emociones positivas

Como está su hijo...

24. De buen humor.

Nunca Alguna vez A menudo

25. Alegre.

Nunca Alguna vez A menudo

26. Feliz.

Nunca Alguna vez A menudo

Ansiedad

Como está su hijo...

27. Asustado/a.

Nunca Alguna vez A menudo

28. Tenso/a.

Nunca Alguna vez A menudo

29. Ansioso/a.

Nunca Alguna vez A menudo

Vitalidad

Como es su hijo...

30. Con vitalidad.

Nunca Alguna vez A menudo

31. Activo/a.

Nunca Alguna vez A menudo

32. Animado/a.

Si su hijo/a tiene más de 18 meses, le rogamos continúe con las preguntas.

Funcionamiento motor.

Funcionamiento social...

33. Ha jugado con otros niños sin ningún problema.

Nunca Alguna vez A menudo

34. Se ha sentido a gusto con otros niños.

Nunca Alguna vez A menudo

35. Se ha sentido seguro/a de sí mismo/a cuando estaba con otros niños.

Nunca Alguna vez A menudo

Anexos

En comparación con otros niños de su edad, en los últimos 3 meses, su hijo/a ha tenido...

36. Dificultad para caminar.

	Nunca	Alguna vez	A menudo	
En ese momento su hijo/a se encontraba	Bien	Regular	Bastante mal	Mal

37. Dificultad para correr.

	Nunca	Alguna vez	A menudo	
En ese momento su hijo/a se encontraba	Bien	Regular	Bastante mal	Mal

38. Dificultad para subir escaleras sin ayuda.

	Nunca	Alguna vez	A menudo	
En ese momento su hijo/a se encontraba	Bien	Regular	Bastante mal	Mal

39. Dificultad para mantener el equilibrio.

	Nunca	Alguna vez	A menudo	
En ese momento su hijo/a se encontraba	Bien	Regular	Bastante mal	Mal

DESARROLLO COGNITIVO

40. Dificultad para entender lo que decían los demás.

	Nunca	Alguna vez	A menudo	
En ese momento su hijo/a se encontraba	Bien	Regular	Bastante mal	Mal

41. Dificultad para hablar con claridad.

	Nunca	Alguna vez	A menudo	
En ese momento su hijo/a se encontraba	Bien	Regular	Bastante mal	Mal

42. Dificultad para encontrar las palabras adecuadas.

	Nunca	Alguna vez	A menudo	
En ese momento su hijo/a se encontraba	Bien	Regular	Bastante mal	Mal

43. Dificultad para hacer entender lo que quería.

	Nunca	Alguna vez	A menudo	
En ese momento su hijo/a se encontraba	Bien	Regular	Bastante mal	Mal

10.3. ANEXO 3. Hoja de información a los padres y consentimiento informado.

Hoja de Información a los Padres / Tutores

Estudio prospectivo de la SALud RESpiratoria de los niños PREMaturos nacidos entre las 32 y 35 semanas de edad gestacional durante los 3 primeros años de vida..

1. En que consiste este estudio? ¿Cuáles son sus objetivos?

En este Hospital se está llevando a cabo un estudio en recién nacidos entre 32,1 semanas y 35 semanas de gestación, para conocer los problemas respiratorios que pueden tener en los tres primeros años de la vida

En este estudio se prevé que participen 1.500 niños, distribuidos en 16 Hospitales

El estudio ha sido tutelado por el Comité Ético y de Investigación Clínica del Hospital Donostia, de San Sebastián, y será realizado bajo los postulados éticos de la Declaración de Helsinki y las directrices de la Sociedad Española de Neumología Pediátrica.

Objetivo del estudio de investigación: conocer las infecciones víricas y los problemas respiratorios de los niños prematuros nacidos entre las 32-35 semanas de gestación, determinar los factores de riesgo para enfermar y estudiar el impacto de estas infecciones sobre los episodios de sibilancias recurrentes y asma.

2. ¿Cómo se realizará este estudio?

Si acepta participar, se van a realizar visitas cada 6 meses, durante tres años para observar como se encuentra su hijo/a, desde el punto de vista respiratorio. No se administra ninguna medicación ni ningún otro producto.

Principalmente rellenaremos un cuestionario y le entrevistaremos a usted para conocer cómo ha estado su hijo en los 6 meses anteriores.

Aprovechando los controles de rutina de análisis de sangre de los prematuros, se estudiará también la alergia y otros fenómenos inflamatorios.

Las muestras que se tomen serán destruidas al finalizar el estudio

En alguna ocasión, en algunos niños, se realizarán pruebas de función respiratoria, estando usted delante. El objetivo de estas pruebas es determinar el grado de reactividad o irritabilidad de las vías aéreas del niño, para ello el niño/a inhalará un aerosol que contiene diferentes concentraciones de una sustancia llamada metacolina.

3. ¿Cuáles son los beneficios esperables y los riesgos potenciales de este estudio?

No se esperan beneficios individuales por la participación en este estudio.

Si embargo su participación en el mismo permitirá un mejor entendimiento de los problemas respiratorios de los prematuros y pudiendo así evitar problemas respiratorios crónicos en otras edades de la vida, así como un mayor conocimiento de la respuesta inmune a diferentes procesos infecciosos, lo cual tiene el potencial de mejorar los métodos diagnósticos y futuros tratamientos y vacunas para dichas infecciones.

En cuanto a los riesgos, la toma de sangre está asociada con un riesgo mínimo el cual incluye dolor/ molestia, posiblemente moratones y muy raramente infección. Para disminuir los riesgos, las muestras de sangre serán tomadas por los investigadores o enfermeras pediátricas, con experiencia con los niños, usando la técnica apropiada para disminuir riesgos de infección y moretones.

Por su parte la prueba de provocación bronquial, puede originar una ligera dificultad respiratoria, tos o sibilancias (pitos a la auscultación). Estos síntomas (si ocurren) son leves, duran sólo unos minutos, y desaparecen tras la inhalación de una medicación broncodilatadora (salbutamol). Hay una posibilidad muy pequeña de un estrechamiento importante de las vías aéreas que produzca mayor dificultad respiratoria. Si esto ocurre se tratará inmediatamente.

Su participación es voluntaria.

Su hijo/a recibirá la mejor asistencia independientemente de su participación o no en el estudio.

Si interviene en este estudio debe saber que en cualquier momento puede decidir no seguir participando, comunicándoselo a su médico del estudio sin tener que manifestar razón alguna para ello. Si desea participar en este estudio, debe darnos su autorización.

4. Revisión de Documentos Originales, Confidencialidad y Protección de Datos de Carácter Personal

Usted comprende y consiente:

- Únicamente su médico conocerá su nombre y cualquier dato personal que pueda ser usado para identificarle. Ni su nombre ni el su hijo/a aparecerán en ningún documento del estudio, solo se le asignará un número de paciente al inicio del mismo. Las muestras se identificarán por el número de paciente que sólo su médico conocerá.

- Con el fin de garantizar la fiabilidad de los datos recogidos en este estudio, podría ser preciso que representantes del Comité Científico del Estudio, y eventualmente las autoridades sanitarias y/o miembros del Comité Ético de Investigación Clínica, tengan acceso a la historia clínica comprometiéndose a la más estricta confidencialidad.
- De acuerdo con la Ley 15/1999 de Protección de Datos de Carácter Personal los datos que se requieren (por ejemplo: edad, sexo, datos de salud) son los necesarios para cubrir los objetivos del estudio y jamás serán identificados o identificables, los datos del estudio se almacenarán de forma disociada, es decir se eliminará toda la información que permita identificar a los participantes del estudio. En ninguno de los informes del estudio aparecerá el nombre, ni la identidad será revelada a persona alguna salvo para cumplir con los fines del estudio, y en el caso de urgencia médica o requerimiento legal. El acceso a la información quedará restringido a los miembros del estudio designados al efecto, o a otro personal autorizado que estará obligado a mantener la confidencialidad de la información. Los resultados del estudio podrán ser comunicados a las autoridades sanitarias y, eventualmente, a la comunidad científica a través de congresos y/o publicaciones.

Los datos podrán ser también utilizados con otros fines de carácter científico. En este caso, al tratarse de datos disociados, no se podrá conocer su identidad o la de su hijo/a.

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

Ante cualquier eventualidad que pudiera surgir mientras que esté participando en este estudio o para cualquier pregunta sobre el mismo que desee realizar tras leer este documento, por favor diríjase a:

Nombre del Médico del estudio:

Dirección:

Teléfono:

Se le entregará copia de este documento firmado y fechado:

Consentimiento Informado

Estudio prospectivo de la SALud REspiratoria de los niños PREMaturos nacidos entre las 32 y 35 semanas de edad gestacional durante los 3 primeros años de vida.

Yo, en calidad de de
(nombre y apellidos) (relación con participante) (nombre del participante)

- He leído la hoja de información que se me ha entregado.
- He podido hacer preguntas sobre el estudio.
- He recibido respuestas satisfactorias a mis preguntas.
- He recibido suficiente información sobre el estudio.

- He hablado con:
(nombre del investigador)

- Comprendo que la participación es voluntaria.

- Comprendo que puede retirarse del estudio:
 1. Cuando quiera.
 2. Sin tener que dar explicaciones.
 3. Sin que esto repercuta en sus cuidados médicos.

***Y presto mi conformidad con que
participe en este estudio.*** (nombre del participante)

Firma del padre/tutor

Fecha

Firma del investigador

Fecha

Hoja de Información a los Padres / Tutores

Estudio prospectivo de la Salud respiratoria de los niños prematuros nacidos entre las 32 y 35 semanas de edad gestacional, a los 6-8 años de edad.

HOJA DE INFORMACIÓN AL PACIENTE

Se le ofrece la posibilidad de participar en el proyecto de investigación titulado “Salud respiratoria en prematuros tardíos, 32-35 semanas de edad gestacional. Seguimiento en edad preescolar y escolar” que está siendo realizado por la Dra Amparo Escribano Montaner y Júlia Morata Alba del Servicio de Pediatría y que ha sido ya evaluado y aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital Clínico Universitario de Valencia.

Se trata de un proyecto que amplía y completa un estudio multicéntrico nacional anterior (SAREPREM 3235), realizado bajo el auspicio de la Sociedad Española de Neumología Pediátrica (SENP), con el patrocinio de Laboratorios ABBOTT, y la aprobación del Comité Ético y de Investigación Clínica del Hospital Donostia, de San Sebastián (Cuyo Servicio de pediatría fue el impulsor/coordinador nacional de la investigación), en el que participó la Unidad de Neumología infantil de este hospital (Investigadora principal: Dra Amparo Escribano), recogiendo datos evolutivos respiratorios, desde el nacimiento hasta los 3 años de edad, de recién nacidos (RN) pretérminos (Edad gestacional (EG) entre 32-35 semanas), para compararlos con los de RN a término, de la misma edad.

El proyecto actual pretende completar el seguimiento a la edad de 6-8 años.

Antecedentes:

El recién nacido pretérmino es aquel que nace antes de la semana 37 de edad gestacional. En estos niños la inmadurez pulmonar es común, siendo la enfermedad de membrana hialina la afectación más frecuente (hasta en el 93% de los prematuros \leq 28 semanas y entre 5.2-4.2% de los prematuros tardíos (EG \geq 34 semanas).

La morbilidad respiratoria aumenta a medida que disminuye la edad gestacional y el peso al nacimiento.

En prematuros de EG inferior a 32 semanas y/o peso nacimiento menor de 1500 g, existe un gran incremento de enfermedad perinatal, neonatal y postnatal inmediata. En ellos se incrementa significativamente respecto a la población general, la incidencia de displasia broncopulmonar, sibilancias recurrentes, bronquiolitis, neumonías y/o ingresos hospitalarios por enfermedades respiratorias de la pequeña vía aérea, aunque, a partir de los dos años, disminuyen el número de hospitalizaciones, los episodios broncoobstructivos y la necesidad de broncodilatadores.

Sin embargo, en comparación con los RN a término, los niños prematuros con un peso al nacimiento menor de 1500 gr., con y sin displasia broncopulmonar, presentan mayor morbilidad respiratoria durante los primeros cuatro años de vida, que se mantiene posteriormente durante la edad escolar y adolescencia, junto a una mayor incidencia de asma, disminución significativa del volumen espiratorio forzado en el primer segundo y aumento significativo de la hiperreactividad bronquial.

Hay estudios que describen la salud respiratoria en niños a término y en pretérminos, $<$ 32 semanas, pero pocos estudios existen sobre la salud respiratoria de prematuros tardíos, nacidos entre la semana 32 y 37 de edad gestacional.

¿Cuál es el objetivo de este estudio?

Comparar evolutivamente la salud respiratoria de niños nacidos prematuramente, entre las 32-35 semanas de edad gestacional y de nacidos a término (a partir de la semana 37 de edad gestacional), a la edad de 6-8 años.

Los resultados obtenidos en este estudio nos permitirán obtener conclusiones para un mejor manejo y tratamiento de la salud respiratoria de los pacientes pediátricos.

¿Por qué se le ha pedido que participe?

Se le pide la participación de su hijo/a en este estudio ya que ha sido diagnosticado de recién nacido pretérmino (32-35 semanas de edad gestacional), o de recién nacido a término (≥ 37 semanas de edad gestacional) nacido en las fechas entre octubre del 2006 y abril del 2008.

¿En qué consiste su participación? ¿Qué tipo de pruebas o procedimientos se le realizarán?

Se le solicita permiso para utilizar con fines científicos los datos perinatales de su hijo/a, así como los datos actuales antropométricos, analíticos y de función respiratoria.

La participación en el presente proyecto no supone ninguna alteración del tratamiento que esté llevando (si lo tiene) y todo tratamiento que se le pueda poner a partir de los estudios clínico-bioquímicos que se le realicen, será siempre bajo criterio médico.

Se le realizarán pruebas cutáneas de alergia, pruebas de función respiratoria (espirometría y FeNO), así como hemograma e IgE.

¿Cuáles son los riesgos generales de participar en este estudio?

El riesgo previsible de su participación únicamente será el mínimo riesgo que conlleva la extracción de una muestra de sangre, que incluye alguna molestia, como dolor, enrojecimiento o hinchazón y/o pequeños hematomas en el lugar del brazo donde se ha producido la extracción.

En este estudio también le serán realizadas pruebas cutáneas de alergia y de función respiratoria. Las pruebas cutáneas de alergia podrían ocasionar una mínima y transitoria molestia y/o prurito, en el lugar de su aplicación (antebrazo).

¿Cuáles son los beneficios de la participación en este estudio?

Es muy posible que los resultados obtenidos en esta investigación tengan poco valor diagnóstico o predictivo para su hijo/a, pero podrá ayudar a conocer mejor el comportamiento respiratorio y evolutivo de los niños pretérminos tardíos, lo que mejorará su atención futura y podrá ayudar a prevenir alteraciones más tardías de futuros pacientes.

¿Qué pasará si decido no participar en este estudio?

Su participación en este estudio es totalmente voluntaria. En caso de que decida no participar en el estudio, esto no modificará el trato y seguimiento que de su enfermedad realicen, ni su médico, ni el resto del personal sanitario que le controla. Así mismo, podrá retirarse del estudio en cualquier momento, sin tener que dar explicaciones.

¿A quién puedo preguntar en caso de duda?

Es importante que comente con cualquiera de los investigadores de este proyecto los pormenores o dudas que surjan antes de firmar el consentimiento para su participación.

Así mismo, podrá solicitar cualquier explicación que desee sobre cualquier aspecto del estudio y sus implicaciones a lo largo del mismo contactando con el investigador principal del proyecto, la Dra. Amparo Escribano Montaner o su colaboradora la Dra. Júlia Morata Alba, en el teléfono 677844000.

Confidencialidad:

Todos sus datos, así como toda la información médica relacionada con su enfermedad será tratada con absoluta confidencialidad por parte del personal encargado de la investigación. Así mismo, si los resultados del estudio fueran susceptibles de publicación en revistas científicas, en ningún momento se proporcionarán datos personales de los pacientes que han colaborado en esta investigación.

Tal y como contempla la Ley de Protección de Datos de Carácter Personal, podrá ejercer su derecho a acceder, rectificar o cancelar sus datos contactando con el investigador principal de este estudio.

¿Qué pasará con las muestras biológicas obtenidas durante la investigación?

Durante su participación en este estudio, se le podrá extraer una muestra de sangre periférica. Esta muestra será siempre utilizada con fines científicos, pudiéndose utilizar si usted así lo autoriza en el marco de otros proyectos de investigación que tengan como objetivo el estudio de su enfermedad y que previamente hayan sido evaluados y aprobados por el Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital.

Además, este material no será bajo ningún concepto ni en ningún momento motivo de lucro, bien sea por la venta del material o de los derechos para realizar estudios sobre los mismos.

CONSENTIMIENTO INFORMADO

Título del Proyecto titulado: “Salud respiratoria en prematuros tardíos, 32-35 semanas de edad gestacional. Seguimiento en edad preescolar y escolar”.

Investigador principal: Amparo Escribano Montaner

Colaborador: Júlia Morata Alba

Servicio: Pediatría.

Yo, _____ he sido informado por el

Dr. _____, colaborador del proyecto de investigación arriba mencionado, y declaro que:

- He leído la Hoja de Información que se me ha entregado
- He podido hacer preguntas sobre el estudio
- He recibido respuestas satisfactorias a mis preguntas
- He recibido suficiente información sobre el estudio

Comprendo que mi participación es voluntaria

Comprendo que todos mis datos serán tratados confidencialmente

Comprendo que puedo retirarme del estudio:

- Cuando quiera
- Sin tener que dar explicaciones
- Sin que esto repercuta en mis cuidados médicos

Autorizo a que las muestras obtenidas durante el proyecto de investigación sean utilizadas con fines científicos en otros proyectos de investigación que tengan por objeto el estudio de mi enfermedad y que hayan sido aprobados por el Comité de Ética de Investigación Clínica del Hospital Clínico Universitario de Valencia

No? Sí ?

Quiero que se me pida autorización previa para utilizar mis muestras biológicas para futuros proyectos de investigación

No? Sí ?

Con esto doy mi conformidad para participar en este estudio,

Firma del paciente:

Fecha:

Firma del Investigador:

Fecha

10.4. ANEXO 4. Cuestionario ISAAC.**ESTUDIO ISAAC.****CUESTIONARIO PARA PADRES DE NIÑOS/AS DE 6-7 AÑOS.**

1. ¿Alguna vez ha tenido su hijo silbidos o pitidos en el pecho en el pasado?

Si No

Si ha contestado NO salte a la pregunta 6.

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

Si No

Si ha contestado NO salte a la pregunta 6.

3. En los últimos 12 meses ¿Cuántos ataques de silbidos o pitidos en el pecho ha tenido su hijo?

Ninguno	1 a 3	4 a 12	Más de 12
----------------	--------------	---------------	------------------

4. En los últimos 12 meses ¿ Cuántas veces se ha despertado su hijo de noche por los silbidos o pitos?

Ninguno	1 a 3	4 a 12	Más de 12
----------------	--------------	---------------	------------------

5. En los últimos 12 meses ¿Han sido tan importantes los silbidos o pitos en el pecho como para que su hijo no pudiera decir dos palabras seguidas sin tener que pararse a respirar?

Si No

6. ¿Ha tenido su hijo, alguna vez, asma?

Si No

7. En los últimos 12 meses ¿ Ha notado en el pecho de su hijo pitos al respirar durante o después de hacer ejercicio?

Si No

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

Si No

