



Original

## Validación de las ecuaciones propuestas por la Iniciativa Global de Función Pulmonar (GLI) y las de Todas las Edades para espirometría forzada en preescolares sanos españoles



Carlos Martín de Vicente<sup>a</sup>, Inés de Mir Messa<sup>b</sup>, Sandra Rovira Amigo<sup>b</sup>, Alba Torrent Vernetta<sup>b</sup>, Silvia Gartner<sup>b</sup>, Ignacio Iglesias Serrano<sup>b</sup>, Antonio Carrascosa Lezcano<sup>c,d,e</sup> y Antonio Moreno Galdó<sup>b,d,\*</sup>

<sup>a</sup> Sección de Neumología Pediátrica, Hospital Miguel Servet, Zaragoza, España

<sup>b</sup> Sección de Alergia Pediátrica, Neumología Pediátrica y Fibrosis quística, Hospital Universitario Vall d'Hebron, Barcelona, España

<sup>c</sup> Sección de Endocrinología Pediátrica, Hospital Universitario Vall d'Hebron, Barcelona, España

<sup>d</sup> Departamento de Pediatría, Obstetricia y Ginecología, y Medicina Preventiva y Salud Pública, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, España

<sup>e</sup> CIBER of Rare Diseases (CIBERER), ISCIII, Madrid, España

### INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

#### Historia del artículo:

Recibido el 24 de junio de 2017

Aceptado el 30 de julio de 2017

On-line el 19 de septiembre de 2017

#### Palabras clave:

Espirometría

Preescolares

Niños

Valores de referencia

Global Lung Function Initiative

### R E S U M E N

**Introducción:** La publicación reciente de ecuaciones de referencia de espirometría multiétnicas para edades de 3 a 95 años tiene como objetivo evitar las discontinuidades relacionadas con la edad y proporcionar un estándar mundial para la interpretación de los resultados de la espirometría.

**Objetivos:** Validar las ecuaciones de la Global Lung Function Initiative (GLI-2012) y All ages (FEV<sub>0.5</sub>) en niños preescolares españoles, para verificar la adecuación de estas ecuaciones para su uso clínico.

**Métodos:** Se realizaron espirometrías forzadas en niños de 3 a 6 años de edad de 10 colegios seleccionados aleatoriamente en Barcelona (España). Se aplicaron los criterios de control de calidad de Stanojevic et al. Se calculó el z-score según las ecuaciones GLI-2012. Se consideró que para que las ecuaciones GLI-2012 pudieran ser aplicables en nuestra población, la media expresada en z-score de cada parámetro debía de tener un valor próximo a 0 y una desviación estándar (DS) de 1, aceptando como máximo una diferencia de  $\pm 0,5$  z-scores respecto a la media.

**Resultados:** De los 543 niños reclutados, 405 (74,6%) eran «sanos», y de ellos 380 caucásicos. De estos, 81,6% (169 mujeres, 141 hombres) realizaron maniobras técnicamente aceptables y reproducibles para evaluar la FEV<sub>t</sub>, y el 69,5% logró una meseta espiratoria final adecuada. Los z-scores para FVC, FEV<sub>1</sub>, FEV<sub>1</sub>/FVC, FEV<sub>0.75</sub>, FEV<sub>0.75</sub>/FVC, FEV<sub>0.5</sub>, FEF<sub>75</sub> y FEF<sub>25-75</sub> estuvieron incluidos entre  $\pm 0,5$  z-scores, salvo el FEV<sub>1</sub>/FVC (0,53 z-scores).

**Conclusiones:** Las ecuaciones GLI son apropiadas para los niños preescolares españoles. Estos datos proporcionan nuevas evidencias para apoyar su utilización.

© 2017 SEPAR. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

## Validation of Global Lung Function Initiative and All Ages Reference Equations for Forced Spirometry in Healthy Spanish Preschoolers

### A B S T R A C T

**Introduction:** Recent publication of multi-ethnic spirometry reference equations for subjects aged from 3–95 years aim to avoid age-related discontinuities and provide a worldwide standard for interpreting spirometric test results.

**Objectives:** To assess the agreement of the Global Lung Function Initiative (GLI-2012) and All ages (FEV<sub>0.5</sub>) reference equations with the Spanish preschool lung function data. To verify the appropriateness of these reference values for clinical use in Spanish preschool children.

#### Keywords:

Spirometry

Preschool children

Children

Reference values

Global Lung Function Initiative

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [amoreno@vhebron.net](mailto:amoreno@vhebron.net) (A. Moreno Galdó).

**Methods:** Spirometric measurements were obtained from children aged 3 to 6 years attending 10 randomly selected schools in Barcelona (Spain). Stanojevic's quality control criteria were applied. Z-scores were calculated for the spirometry outcomes based on the GLI equations. If the z-score (mean) of each parameter was close to 0, with a maximum variance of  $\pm 0.5$  from the mean and a standard deviation of 1, the GLI-2012 equations would be applicable in our population.

**Results:** Of 543 children recruited, 405 (74.6%) were 'healthy', and of these, 380 were Caucasians. Of these 380, 81.6% (169 females, 141 males) performed technically acceptable and reproducible maneuvers to assess FEV<sub>t</sub>, and 69.5% achieved a clear end-expiratory plateau. Z-scores for FVC, FEV<sub>1</sub>, FEV<sub>1</sub>/FVC, FEV<sub>0.75</sub>, FEV<sub>0.75</sub>/FVC, FEV<sub>0.5</sub>, FEF<sub>75</sub> and FEF<sub>25-75</sub> all fell within  $\pm 0.5$ , except for FEV<sub>1</sub>/FVC (0.53 z-scores).

**Conclusions:** GLI equations are appropriate for Spanish preschool children. These data provide further evidence to support widespread application of the GLI reference equations.

© 2017 SEPAR. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

## Introducción

Diversas publicaciones<sup>1-4</sup> han demostrado que los niños preescolares de 3 a 6 años son capaces de realizar la espirometría gracias a las mejoras técnicas de los espirómetros y a la adaptación de la realización de la prueba a esta edad incluyendo animaciones informáticas con incentivos, y la European Respiratory Society (ERS) y la American Thoracic Society (ATS)<sup>5</sup> publicaron en 2007 su estandarización en preescolares<sup>5</sup>. También se han publicado ecuaciones de referencia para este grupo de edad en diferentes poblaciones<sup>3,6-11</sup>, entre ellas la realizada en población española (estudio CANDELA<sup>12</sup>). La elaboración de ecuaciones de referencia para preescolares ha sido útil para demostrar la aplicabilidad de la técnica en este grupo de edad, pero en ellas existe el problema de la falta de continuidad con las ecuaciones de niños mayores de 6 años<sup>13</sup>. Esto provoca inevitablemente que pueda haber «saltos» al pasar de la edad preescolar a la escolar, haciendo que se puedan malinterpretar los resultados finales de la prueba<sup>14</sup>. El elevado número de ecuaciones de referencia existente complica la elección adecuada entre ellas. El uso de ecuaciones inapropiadas puede llevar a errores tanto en infradiagnóstico como sobrediagnóstico, por lo que es necesario disponer de datos que nos permitan valorar la adecuación de las ecuaciones a nuestra población.

Con el fin de solventar estos problemas se desarrollaron las ecuaciones All ages incluyendo sujetos de 3 a 80 años de edad<sup>15,16</sup>, y en 2010 se creó la Global Lung Function Initiative (GLI) para desarrollar las primeras ecuaciones de referencia continuas de espirometría forzada mundiales para todas las edades, de 3 a 95 años, y de diferentes razas<sup>17</sup>. Desde entonces, diferentes autores han validado ya estas ecuaciones<sup>18-20</sup>, y valorado sus implicaciones al utilizarlas en lugar de las ecuaciones usadas actualmente<sup>21-23</sup>.

El objetivo de este estudio es validar las ecuaciones de referencia de la GLI-2012 en una muestra de niños preescolares de 3 a 6 años de edad sanos caucásicos de la ciudad de Barcelona (España) y además comprobar la validez y la fiabilidad de la técnica de espirometría forzada en estas edades mediante la valoración de los diferentes criterios de calidad de la prueba.

## Métodos

El estudio se realizó tras la aprobación del Comité de Ética e Investigación Clínica. El Ayuntamiento de Barcelona y los directores de colegios dieron su conformidad para la realización del mismo. En todos los casos se obtuvo el consentimiento informado de los padres o tutores legales, para participar en el estudio.

### Población y cálculo del tamaño muestral

La población de estudio fueron niños sanos preescolares de 3 a 6 años de edad de diferentes escuelas, privados o públicos, elegidas al azar, de Barcelona (España). Se estimó el tamaño muestral según

las recomendaciones de Quanjer et al.<sup>24</sup>, en las que se debe incluir al menos 300 controles locales (150 varones y 150 mujeres) para validar las ecuaciones de referencia y evitar que diferencias de 0,5 z-scores puedan ocurrir debido al azar.

### Metodología

Se entregó a los padres una encuesta de salud que permitía diferenciar entre niños «sanos» a nivel respiratorio de los «no sanos». Para no crear sentimiento de discriminación en los niños, se realizó la espirometría a todos los niños cuyos padres autorizaron la participación en el estudio, aunque posteriormente se excluyeran del análisis aquellos que no cumplieran con los criterios de participación.

Los criterios de inclusión fueron: edad entre 3 y 6,99 años; nacidos a término (> 37 semanas); no haber tenido bronquitis de repetición u otra patología pulmonar de carácter crónico; no presentar cardiopatía significativa; no presentar patología neuromuscular u ósea que contribuyera a una restricción de la capacidad pulmonar, y no presentar ninguna enfermedad sistémica con implicación pulmonar. Se aceptó que los niños hubieran presentado un episodio aislado de bronquitis sin ingreso hospitalario.

Las espirometrías se realizaron en los colegios dentro del horario escolar por el mismo médico pediatra (CMV), con experiencia en la técnica de espirometría forzada adaptada a la edad infantil. Para la medición de talla y peso se utilizaron una báscula y un tallímetro Seca mod. 173 (Seca®, Hamburg, Alemania) correctamente calibrados, y para la realización de las espirometrías un espirómetro MasterScreen® con software 5.0 (VIASYS Healthcare, Höchberg, Alemania). El espirómetro se calibró diariamente con jeringa de 3 l (ViasysHealthcare, Hochberg, Alemania). Se realizó también calibración ambiental diaria y control biológico. Se utilizaron boquillas desechables con filtro antibacteriano (Neumofilt®; Hospital Hispania, Madrid, España).

Se midió la talla sin calzado y se pesó a los niños con ropa ligera. Se realizó la espirometría de acuerdo con las recomendaciones de la ERS/ATS<sup>5</sup>. La espirometría se realizó en posición sentada con la espalda erguida, sin utilización de pinzas nasales. Se utilizaron de forma secuencial animaciones informáticas para facilitar la realización correcta del pico de flujo espiratorio (PEF) (juego de velas) y de la capacidad vital forzada (FVC) (juego de bolos). Cada niño realizó hasta un máximo de 8 maniobras.

### Variables espirométricas y criterios de calidad

Se recogieron para cada niño las curvas flujo-volumen (F/V) y volumen-tiempo (V/T) y las siguientes variables: tiempo espiratorio forzado, PEF, FVC, volumen espiratorio forzado en el primer segundo (FEV<sub>1</sub>), 0,75 s (FEV<sub>0.75</sub>), y 0,5 s (FEV<sub>0.5</sub>), flujo espiratorio forzado al 75% de la FVC (FEF<sub>75%</sub>), flujo espiratorio forzado entre el 25 y el 75% de la FVC (FEF<sub>25-75%</sub>), y volumen de extrapolación retrógrado (Vex).

Se analizó la calidad de todas las espirometrías de forma independiente por 2 de los investigadores (CMV, IMM, SRA, ATV, SG, IIS, AMG). En caso de discrepancias, se realizó una tercera valoración por uno de ellos y se consensuó la interpretación. Para el análisis de los criterios de calidad se utilizaron los criterios de calidad de la ATS/ERS<sup>5</sup> modificados por Stanojevic et al.<sup>16</sup>: 1) inicio rápido (Vex < 80 ml o Vex/FVC < 12,5%); 2) PEF bien definido; 3) curva espiratoria visualmente correcta, sin artefactos, tos, cierre de glotis o fugas de aire; 4) repetibilidad adecuada: diferencia de < 100 ml o de < 10% entre los 2 mejores valores del volumen espiratorio forzado en un tiempo determinado (FEVt) y FVC, siendo necesario como mínimo 2 maniobras correctas; 5) Meseta final bien definida en la curva V/T. Para considerar la prueba aceptable era imprescindible cumplir los criterios 1, 3 y 4 para el análisis de FEV<sub>1</sub>, FEV<sub>0,75</sub>, FEV<sub>0,5</sub> y también el criterio 5 de una meseta adecuada para el análisis de FVC, cocientes FEVt/FVC y flujos (FEF<sub>75</sub> y FEF<sub>25-75</sub>).

### Análisis de datos

Se realizó el cálculo de los z-scores según las ecuaciones de referencia GLI-2012. Los valores de referencia de FEV<sub>0,5</sub> no están incluidos en GLI-2012, por lo que para el cálculo del z-score del FEV<sub>0,5</sub> se utilizaron las ecuaciones All ages<sup>16</sup> (véase el anexo). Se calcularon los z-scores de peso y talla con las ecuaciones de referencia para la población española<sup>25</sup>.

Se consideró que para que las ecuaciones GLI-2012 pudieran ser aplicables en nuestra población, la media expresada en z-score de cada parámetro debía de tener un valor próximo a 0 y una desviación estándar (DS) de 1, aceptando como máximo una diferencia de  $\pm 0,5$  z-scores respecto a la media<sup>20,26</sup>.

Para la descripción de las variables cuantitativas se utilizaron la media, la DS, la mediana y el rango.

Para la comparación entre los diferentes criterios de calidad de las maniobras espirométricas según la edad se utilizó el test de tendencias de Cochran-Armitage. Para la comparación de los valores obtenidos entre varones y mujeres se realizó una prueba t de Student. Se consideró estadísticamente significativo un valor de  $p < 0,05$ . Los análisis se han realizado con el paquete estadístico MedCalc Statistical Software version 13.0.2 (MedCalc Software bvba, Ostend, Bélgica).

### Resultados

El estudio se realizó en 10 colegios incluyendo las clases de educación preescolar y primero de primaria. En la figura 1 se recoge el diagrama de inclusión de los niños en el estudio. Firmaron el consentimiento informado los padres de 640 niños/as. En el momento del estudio, 47 se encontraban ausentes y 5 se negaron a participar. Realizaron la espirometría 588 individuos, de los que se excluyeron 45 por haber cumplido ya los 7 años y 138 (25,4%) por tener alguna enfermedad de base: 91 (16,7%) padecían o padecieron bronquitis de repetición; 14 (2,6%) tuvieron alguna bronquitis con ingreso hospitalario; 30 (5,5%) fueron prematuros al nacer; uno presentaba una enfermedad granulomatosa crónica y 2 tenían artritis reuma-

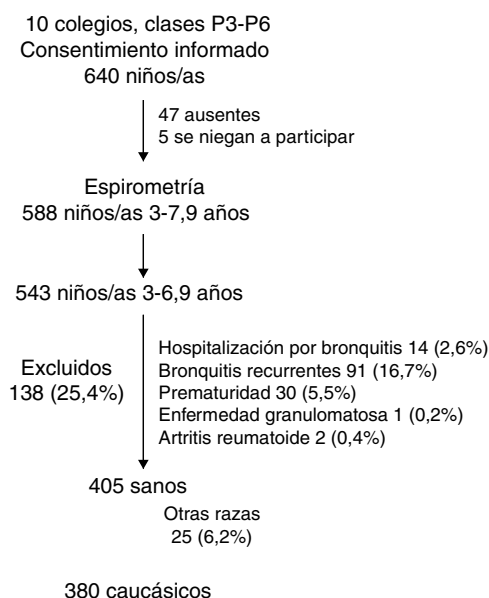


Figura 1. Diagrama de inclusión de los niños en el estudio.

toide. De los 405 niños sanos que realizaron la espirometría, se seleccionaron 380 de raza caucásica.

La tabla 1 recoge las características demográficas de los 380 niños. La edad mediana fue 5,21 años (intervalo 3,36-6,99 años). Existió un ligero predominio de mujeres (53,9%) y el grupo de 3 años estuvo algo menos representado (17,1%). Los z-scores de peso y talla de todos los grupos de edad estuvieron dentro de la normalidad.

Un 81,6% de los niños (tabla 2) consiguieron realizar una espirometría con criterios de calidad para poder valorar el FEVt. De los 380 niños, el 67,6% fueron capaces de conseguir de forma correcta el FEV<sub>1</sub>, el 78,9% el FEV<sub>0,75</sub> y el 81,6% el FEV<sub>0,5</sub>. Hubo una tendencia a obtener más maniobras válidas en los niños mayores (75,4% 3 años-85,4% 6 años;  $p = 0,054$ ). El porcentaje de espirometrías con meseta correcta disminuyó al 69,5%, sin observarse diferencias entre las distintas edades (64,6% 3 años-71,9% 6 años;  $p = 0,247$ ).

Al analizar los criterios de calidad por separado, se observó una tendencia a conseguir más maniobras con buena repetibilidad cuanto mayores eran los niños (3 años 76,9%-6 años 92,7%;  $p = 0,002$ ), sin observar diferencias en el resto de los criterios (tabla 2).

En la tabla 3 se recogen los valores de z-score de las variables espirométricas calculados según las ecuaciones GLI-2012 en nuestra población completa. Como se observa, todos los valores están incluidos entre  $\pm 0,5$  z-scores, a excepción del FEV<sub>1</sub>/FVC (0,53 z-scores). El 95% o más de los valores encontrados en los niños estuvieron comprendidos entre  $\pm 2$  z-scores.

No hubo diferencias significativas en los valores de las diferentes variables espirométricas según el sexo (tabla 4), estando los z-scores de todas las variables espirométricas comprendidos entre  $\pm 0,5$  z-scores, salvo el FEV<sub>1</sub>/FVC en varones (0,53) y en mujeres (0,52).

Tabla 1  
Características demográficas de los 380 niños incluidos en el estudio

|                              | Población completa (n = 380) | 3 años (n = 65; 17,1%) | 4 años (n = 101; 26,6%) | 5 años (n = 118; 31,0%) | 6 años (n=96; 25,3%) |
|------------------------------|------------------------------|------------------------|-------------------------|-------------------------|----------------------|
| Sexo, V (%), M (%)           | 175 (46,1), 205 (53,9)       | 31 (47,7), 34 (52,3)   | 44 (43,6), 57 (56,4)    | 54 (45,8), 64 (54,2)    | 46 (47,9), 50 (52,1) |
| Edad (años); mediana (rango) | 5,21 (3,36-6,99)             | 3,73 (3,36-3,99)       | 4,48 (4,02-4,96)        | 5,55 (5,00-5,99)        | 6,46 (6,00-6,99)     |
| Talla (cm); mediana (rango)  | 111,9 (92,4-135)             | 101,3 (92,4-124)       | 106,3 (96,5-118,7)      | 114,4 (102,4-125,5)     | 119,9 (105-135)      |
| z-score talla; media (DS)    | 0,14 (0,95)                  | 0,09 (1,06)            | 0,06 (0,92)             | 0,24 (0,87)             | 0,14 (0,99)          |
| Peso (kg); mediana (rango)   | 19,80 (13,4-39,9)            | 16,6 (13,4-29,7)       | 18,2 (14,5-25,3)        | 20,9 (14,7-37,1)        | 22,5 (15,7-39,9)     |
| z-score peso; media (DS)     | 0,17 (0,91)                  | 0,26 (0,92)            | 0,13 (0,85)             | 0,25 (0,93)             | 0,05 (0,97)          |

DS: desviación estándar; M: mujeres; n: número de individuos; V: varones.

**Tabla 2**

Número de niños que consiguen realizar de forma correcta los diferentes criterios de calidad de las maniobras espirométricas

|  | Población completa (n = 380) | 3 años (n = 65) | 4 años (n = 101) | 5 años (n = 118) | 6 años (n = 96) | p <sup>a</sup> |
|--|------------------------------|-----------------|------------------|------------------|-----------------|----------------|
| 1) Inicio rápido                                     | 366 (96,3%)                  | 63 (96,9%)      | 97 (96,0%)       | 116 (98,3%)      | 90 (93,8%)      | 0,436          |
| 2) FEM bien definido                                 | 286 (75,3%)                  | 48 (73,8%)      | 71 (70,3%)       | 88 (74,6%)       | 79 (82,3%)      | 0,119          |
| 3) Curva espiratoria correcta                        | 354 (93,2%)                  | 60 (92,3%)      | 92 (91,1%)       | 109 (92,4%)      | 93 (96,4%)      | 0,186          |
| 4) Repetibilidad                                     | 330 (86,8%)                  | 50 (76,9%)      | 85 (84,2%)       | 106 (89,8%)      | 89 (92,7%)      | 0,002          |
| 5) Meseta espiratoria                                | 313 (82,4%)                  | 50 (76,9%)      | 85 (84,2%)       | 100 (84,7%)      | 78 (81,2%)      | 0,587          |
| Maniobras aceptables (1) + (3) + (4)                 | 310 (81,6%)                  | 49 (75,4%)      | 79 (78,2%)       | 100 (84,7%)      | 82 (85,4%)      | 0,054          |
| Maniobras aceptables con meseta(1) + (3) + (4) + (5) | 264 (69,5%)                  | 42 (64,6%)      | 68 (67,3%)       | 85 (72,0%)       | 69 (71,9%)      | 0,247          |

DS: desviación estándar; M: mujeres; n: número de individuos; V: varones.

<sup>a</sup> Comparación entre los diferentes grupos de edad.**Tabla 3**Valores de z-score de las diferentes variables espirométricas calculados según las ecuaciones GLI-2012 en la población de estudio y en los diferentes grupos de edad. FEV<sub>0,5</sub> calculado según las ecuaciones All ages

|                                  | Población completa    | % entre ± 2 z-scores | Grupo 3 años         | Grupo 4 años         | Grupo 5 años          | Grupo 6 años         |
|----------------------------------|-----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|-----------------------|----------------------|
| FVC z-score                      | -0,35 (0,98), n = 264 | 95,5%                | -0,27 (0,83), n = 42 | -0,57 (0,99), n = 68 | -0,39 (1,03), n = 85  | -0,16 (0,97), n = 69 |
| FEV <sub>1</sub> z-score         | 0,02 (0,99), n = 257  | 95,6%                | -0,15 (0,85), n = 38 | -0,26 (1,02), n = 61 | 0,04 (0,95), n = 83   | 0,31 (0,99), n = 75  |
| FEV <sub>1</sub> /FVC z-score    | 0,53 (0,72), n = 228  | 100,0%               | 0,21 (0,74), n = 36  | 0,40 (0,59), n = 54  | 0,58 (0,63), n = 72   | 0,74 (0,81), n = 66  |
| FEV <sub>0,75</sub> z-score      | -0,01 (1,00), n = 300 | 95,0%                | -0,15 (0,85), n = 38 | -0,26 (1,03), n = 61 | 0,04 (0,95), n = 83   | 0,31 (0,99), n = 75  |
| FEV <sub>0,75</sub> /FVC z-score | 0,46 (0,85), n = 259  | 96,9%                | 0,08 (0,76), n = 41  | 0,48 (0,74), n = 66  | 0,51 (0,79), n = 83   | 0,61 (1,04), n = 69  |
| FEF <sub>25-75</sub> z-score     | -0,04 (0,95), n = 254 | 95,7%                | -0,40 (0,98), n = 38 | -0,09 (0,86), n = 64 | -0,02 (0,81), n = 84  | 0,17 (1,10), n = 68  |
| FEF <sub>75</sub> z-score        | 0,42 (0,99), n = 253  | 96,0%                | 0,05 (1,3), n = 38   | 0,54 (0,83), n = 64  | 0,44 (0,85), n = 83   | 0,48 (1,06), n = 68  |
| FEV <sub>0,5</sub> z-score       | -0,14 (0,82), n = 310 | 96,1%                | -0,10 (0,84), n = 49 | -0,17 (0,78), n = 79 | -0,15 (0,77), n = 100 | -0,13 (0,91), n = 82 |

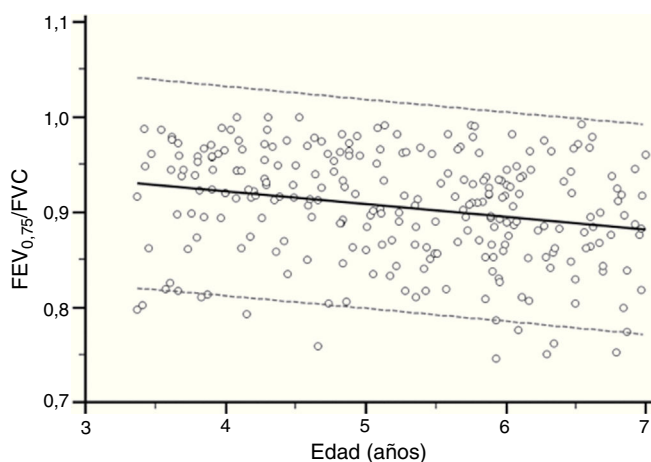
DS: desviación estándar; n: número de individuos.

Datos expresados como media (DS).

**Tabla 4**Comparación de los valores de z-scores de las diferentes variables espirométricas según el sexo. FEV<sub>0,5</sub> calculado según las ecuaciones All ages. Datos expresados como media (DS)

|                                  | Varones               | Mujeres               | p    |
|----------------------------------|-----------------------|-----------------------|------|
| FVC z-score                      | -0,28 (0,99), n = 117 | -0,42 (0,97), n = 147 | 0,26 |
| FEV <sub>1</sub> z-score         | 0,11 (0,96), n = 118  | -0,06 (1,00), n = 139 | 0,16 |
| FEV <sub>1</sub> /FVC z-score    | 0,53 (0,67), n = 101  | 0,52 (0,76), n = 127  | 0,96 |
| FEV <sub>0,75</sub> z-score      | 0,07 (1,00), n = 136  | -0,07 (0,99), n = 164 | 0,21 |
| FEV <sub>0,75</sub> /FVC z-score | 0,49 (0,82), n = 114  | 0,43 (0,88), n = 145  | 0,61 |
| FEF <sub>25-75</sub> z-score     | 0,03 (0,90), n = 112  | -0,10 (0,98), n = 142 | 0,30 |
| FEF <sub>75</sub> z-score        | 0,41 (0,92), n = 112  | 0,42 (1,04), n = 141  | 0,92 |
| FEV <sub>0,5</sub> z-score       | -0,10 (0,84), n = 141 | 0,17 (0,81), n = 169  | 0,46 |

DS: desviación estándar; n: número de individuos.

**Figura 2.** Valores de FEV<sub>0,75</sub>/FVC en relación con la edad. La línea continua representa la línea de regresión y las líneas discontinuas el intervalo de confianza del 95% de la línea de regresión.

En la **figura 2** se observa como el cociente FEV<sub>0,75</sub>/FVC muestra una discreta relación con la edad ( $r = 0,24$ ,  $p = 0,001$ ) estando su valor, salvo en 7 niños, comprendido entre 0,8 y 1. La **figura 3** muestra la comparación de las medias de los valores de FVC, FEV<sub>1</sub>, FEV<sub>0,75</sub>

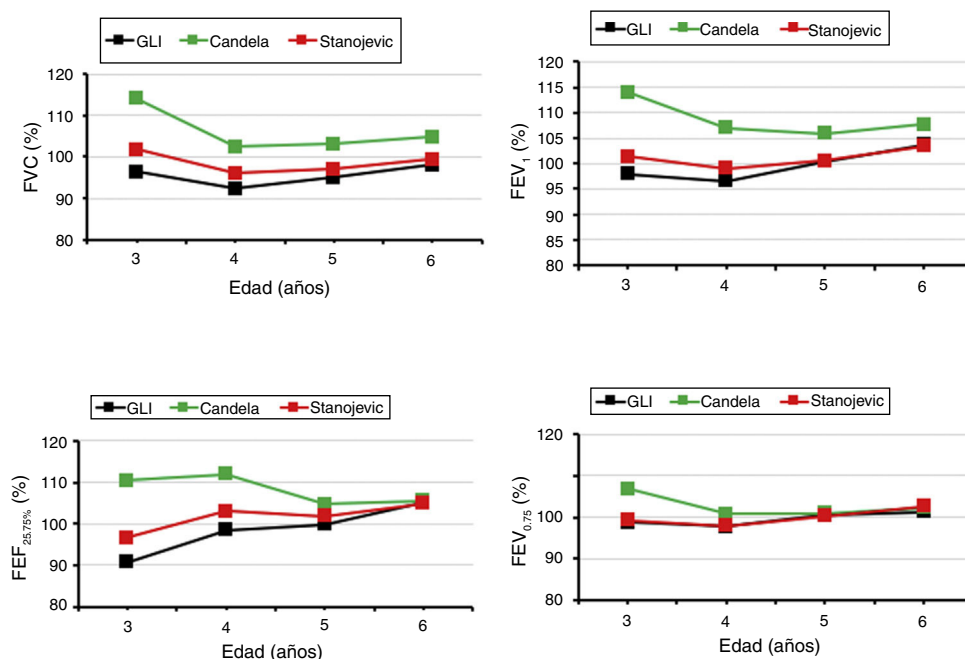
y FEF<sub>25-75</sub> expresados como porcentaje respecto al teórico según la edad, utilizando las ecuaciones GLI-2012, All ages y CANDELA. Se observa un mejor ajuste a nuestra población con las ecuaciones All ages y GLI-2012, observándose valores más desviados del 100% respecto al teórico con las ecuaciones CANDELA especialmente a los 3 y 4 años de edad.

## Discusión

Nuestros resultados indican que las ecuaciones GLI-2012 y All ages para el FEV<sub>0,5</sub> son adecuadas para los niños españoles de raza caucásica en edad preescolar. El 81,6% de los preescolares entre 3 y 6 años fueron capaces de realizar una espirometría de calidad para valorar el FEV<sub>T</sub> y el 69,5% una espirometría con meseta y FVC correcto.

Durante muchos años el criterio más extendido para la interpretación de las espirometrías ha sido la utilización de valores de referencia locales representativos de la población en que se van a utilizar, seleccionando sujetos del mismo grupo de edad y raza, y utilizando diferentes ecuaciones para los distintos grupos etarios: de 3 a 6 años, 6-7 a 18-19 años y edad adulta. En España, los valores recomendados actualmente en niños preescolares son las ecuaciones CANDELA<sup>12</sup>. A partir de los 7 años de edad, es necesario cambiar a otras ecuaciones de referencia, habitualmente las de Casan et al.<sup>27</sup>, lo que puede provocar saltos y discontinuidad en los valores, que pueden conducir a errores en la interpretación<sup>14</sup>.

La utilización de las ecuaciones GLI-2012<sup>17</sup> permitirá seguir aplicando estas ecuaciones cuando los niños cumplan los 7 años de edad y también durante toda su edad adulta. Será importante para ello continuar la validación de las ecuaciones GLI-2012 en edades posteriores. Desde su publicación, se han validado en niños británicos de diferentes etnias de 5 a 11 años<sup>28</sup>, en población caucásica entre 4 y 80 años de edad en Australia y Nueva Zelanda<sup>20</sup>, y en población noruega entre 12 y 90 años<sup>29</sup>. Sin embargo, en Alemania en población entre 4 y 19 años de edad se observó un buen ajuste para niños menores de 10 años, pero desviaciones algo elevadas en varones adolescentes<sup>30</sup>. También se han observado desviaciones sistemáticas en adultos en estudios realizados en Finlandia<sup>31</sup>. Esto sugiere que en algunos rangos específicos de edad y en ciertas



**Figura 3.** Comparación de las medias de los valores de FVC, FEV<sub>1</sub>, FEV<sub>0,75</sub> y FEF<sub>25-75%</sub> expresados como porcentaje respecto al teórico según la edad, en los niños de nuestra población, utilizando las ecuaciones GLI-2012, All ages y CANDELA.

poblaciones el ajuste de las ecuaciones GLI-2012 puede no ser perfecto. Por ello, es conveniente realizar estos trabajos de validación antes de utilizarlas de modo sistemático. En nuestro caso, hemos visto que las ecuaciones GLI se adaptan mejor a nuestra población que las ecuaciones CANDELA, especialmente en los niños de 3 y 4 años en que las ecuaciones CANDELA sobrevaloran los porcentajes respecto al valor teórico.

El enfoque estadístico utilizado para desarrollar las ecuaciones GLI-2012 tiene la ventaja de que toma en cuenta el rango de variabilidad con la edad que es mayor en los sujetos más jóvenes y de más edad. La expresión de los resultados como z-scores y la definición precisa de límites inferiores de la normalidad para cada edad permite una mejor catalogación de los resultados<sup>18</sup>. Como se observa en nuestros resultados, el cociente FEVt/FVC (fig. 2) es mayor que en los adultos, por lo que es necesario disponer de ecuaciones que definan con precisión los límites de la normalidad en cada edad y no utilizar límites fijos como 0,7, lo que llevaría a un infradiagnóstico, ya que a estas edades el límite inferior de la normalidad es superior.

Nuestro estudio confirma que en niños preescolares sin entrenamiento previo es posible obtener espirometrías de calidad. El porcentaje de éxitos (81,6% para FEVt y 69,5% para FVC) es similar al de estudios previos<sup>32</sup>. El parámetro que con menos frecuencia fueron capaces de realizar los niños fue un PEF bien definido, aunque este parámetro no se considera esencial para analizar los datos obtenidos, seguido de la realización de una meseta adecuada y de la dificultad para obtener una buena repetibilidad. En los niños de 3 años fue en los que la repetibilidad fue más baja (76%).

En nuestro estudio se obtuvo un FEV<sub>1</sub> válido en el 67,6% de los niños, un FEV<sub>0,75</sub> válido en el 78,9% y un FEV<sub>0,5</sub> válido en el 81,6%, datos similares a los de Neve et al.<sup>33</sup>, que obtuvieron un 69, un 82 y un 99%, o a los de Santos et al.<sup>34</sup>, que obtuvieron un 65, un 86 y un 88%, respectivamente.

El grupo promotor del GLI<sup>35</sup> recomienda utilizar en los niños preescolares de 3 a 6 años exclusivamente el FEV<sub>0,75</sub> y es el que han incluido finalmente en sus aplicaciones de cálculo. Recomiendan reservar el FEV<sub>0,5</sub> para los lactantes y emplear el FEV<sub>1</sub> a partir de los 7 años de edad<sup>35</sup>. Debido a los cambios en el crecimiento

posnatal de los pulmones, las vías aéreas son relativamente grandes en relación con el volumen pulmonar y los pulmones se vacían de aire con la espiración forzada en los lactantes en un tiempo muy corto, menor a 1 s por lo que el FEV<sub>0,5</sub> reflejaría bien la función de las vías aéreas centrales y periféricas en los niños de menos de 2 años. En los preescolares, la salida de aire sería algo más lenta y se alcanzarían volúmenes pulmonares bajos algo más tarde, por lo que se propone que FEV<sub>0,75</sub> sería más sensible para reflejar las alteraciones de las vías centrales y periféricas. Por otro lado, el FEV<sub>1</sub> se consigue en un porcentaje más bajo de casos, como ocurrió en nuestro estudio, y a menudo el valor de FEV<sub>1</sub> es muy similar al del FVC lo que puede limitar la utilización en los niños preescolares<sup>35</sup>.

También argumentan que el FEV<sub>0,5</sub> discrimina peor que el FEV<sub>0,75</sub> entre preescolares sanos y preescolares con enfermedad pulmonar<sup>35</sup>. Sin embargo, aunque en algunos trabajos en niños preescolares el FEV<sub>0,75</sub> ha sido más sensible para discriminar los niños con patología pulmonar que el FEV<sub>0,5</sub>, en otros estudios el FEV<sub>0,5</sub> ha sido útil para discriminar la patología<sup>36</sup> y probablemente este debate no está cerrado. Por este motivo, en nuestro estudio hemos validado también las ecuaciones GLI-2012 para el FEV<sub>1</sub> y las ecuaciones All ages para FEV<sub>0,5</sub>, que en el momento de realización del estudio estaban disponibles en las utilidades informáticas publicadas por estos grupos.

Uno de los puntos fuertes de nuestro estudio es el establecimiento de unos criterios de inclusión que permiten la extrapolación a la población general de niños de 3 a 6 años de edad. No hemos excluido a niños con factores de riesgo tales como exposición al humo de tabaco, contaminación o historia de síntomas respiratorios leves, como haber presentado un episodio de bronquitis. Sí hemos excluido a aquellos niños con síntomas respiratorios más importantes, como ingresos hospitalarios o bronquitis de repetición y los niños que habían sido prematuros, que pueden influir claramente en los resultados<sup>37</sup>. Otros aspectos destacados son el seguimiento de forma estricta de los criterios internacionales de calidad para la realización de la espirometría en preescolares y el disponer de un tamaño de muestra suficiente. Una limitación de nuestro estudio es la inclusión solo de niños de etnia caucásica

de niños preescolares, lo que hace que no pueda considerarse extrapolable la validación de las ecuaciones GLI a otras razas o edades. Aunque el ajuste de las ecuaciones para la población global de estudio es muy bueno, en el análisis por subgrupos de edad hemos observado pequeñas desviaciones, aunque el tamaño de la muestra no estaba calculado para estos subanálisis.

En conclusión, nuestro trabajo indica que la realización de espirometrías válidas en niños preescolares es posible aplicando criterios de calidad estricta. Las ecuaciones GLI-2012 y All ages (para FEV<sub>0,5</sub>) se ajustan bien a los niños españoles preescolares de etnia caucásica, por lo que recomendamos su utilización en este grupo de edad. Es necesario avanzar en la validación posterior en otros grupos de edad y etnias para confirmar su utilización generalizada.

## Financiación

Este trabajo fue realizado con la ayuda de una beca de la Fundación Catalana de Pneumologia (FUCAP).

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

## Agradecimientos

Queremos agradecer a los directores y profesores de los colegios participantes por las facilidades dadas y por la colaboración para el reclutamiento de los niños. También especialmente a los padres y a los niños y niñas que participaron en el estudio.

Agradecemos especialmente los consejos y las orientaciones de la Prof. Janet Stocks durante el diseño y realización del estudio.

## Appendix A. Anexo

Las ecuaciones GLI-2012 están disponibles para su consulta, junto con programas de utilidades para el cálculo de los valores de personas individuales o de grupos de datos en los siguientes enlaces: [www.lungfunction.org](http://www.lungfunction.org) y <http://www.ers-education.org/guidelines/global-lung-function-initiative.aspx>

Las ecuaciones All ages para FEV<sub>0,5</sub> se consultaron en la página web [www.growinglungs.org.uk](http://www.growinglungs.org.uk), no disponible actualmente para su consulta, del grupo de trabajo Asthma UK Spirometry Collaborative Group y son las siguientes en nomenclatura Excel:

FEV<sub>0,5</sub> varones

$$z\text{-score FEV}_{0,5} \text{ varones} = (((\text{FEV}_{0,5} \text{ observado}/M) - 1)/S)$$

$$M = \text{EXP}(-2,048 + 0,0156 * \text{talla (cm)} + 0,049 * \text{edad (años)})$$

$$S = \text{EXP}(-1,847 - 0,0005 * \text{POTENCIA (edad (años);3)})$$

FEV<sub>0,5</sub> mujeres

$$z\text{-score FEV}_{0,5} \text{ mujeres} = (((\text{FEV}_{0,5} \text{ observado}/M) - 1)/S)$$

$$M = \text{EXP}(3,927 - 42,94 * \text{POTENCIA (talla (cm); -0,5)} + 0,000298$$

$$* \text{POTENCIA (edad (años);3)})$$

$$S = \text{EXP}(-1,745 - 0,004 * \text{POTENCIA (edad(años);2)})$$

## Bibliografía

- Kanensgiser S, Dozor AJ. Forced expiratory maneuvers in children aged 3 to 5 years. *Pediatr Pulmonol.* 1994;18:144–9.
- Eigen H, Bieler H, Grant D, Christoph K, Terril D, Heilman DK, et al. Spirometric pulmonary function in healthy preschool children. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001;163:619–23.
- Crenesse D, Berlioz M, Bourrier T, Albertini M. Spirometry in children aged 3 to 5 years: Reliability of forced expiratory maneuvers. *Pediatr Pulmonol.* 2001;32:56–61.
- Nystad W, Samuelsen SO, Nafstad P, Edvardsen E, Stensrud T, Jaakkola JJK. Feasibility of measuring lung function in preschool children. *Thorax.* 2002;57:1021–7.
- Beydon N, Davis SD, Lombardi E, Allen JL, Arets HG, Aurora P, et al. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: pulmonary function testing in preschool children. *Am J Respir Crit Care Med.* 2007;175:1304–45.
- Vilozni D, Barker M, Jellouschek H, Heimann G, Blau H. An interactive computer-animated system (SpiroGame) facilitates spirometry in preschool children. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001;164:2200–5.
- Hankinson JL, Odencrantz JR, Fedan KB. Spirometric reference values from a sample of the general U.S. population. *Am J Respir Crit Care Med.* 1999;159:179–87.
- Zapletal A, Chalupova J. Forced expiratory parameters in healthy preschool children (3–6 years of age). *Pediatr Pulmonol.* 2003;35:200–20.
- Aurora P, Stocks J, Oliver C, Saunders C, Castle R, Chaziparasidis G, et al. Quality control for spirometry in preschool children with and without lung disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2004;169:1152–9.
- Piccioni P, Borraccino A, Forneris MP, Migliore E, Carena C, Bignamini E, et al. Reference values of forced expiratory volumes and pulmonary flows in 3–6 year children: A cross-sectional study. *Respir Res.* 2007;8:14.
- Pesant C, Santschi M, Praud JP, Geoffroy M, Niyonsenga T, Vlachos-Mayer H. Spirometric pulmonary function in 3 to 5 year old children. *Pediatr Pulmonol.* 2007;42:263–71.
- Pérez-Yarza EG, Villa JR, Cobos N, Navarro M, Salcedo A, Martín C, et al., en representación del Grupo CANDELA. Espirometría forzada en preescolares sanos bajo las recomendaciones de la ATS/ERS: estudio CANDELA. *An Pediatr (Barc).* 2009;70:3–11.
- Stanojevic S, Wade A, Lum S, Stocks J. Reference equations for pulmonary function tests in preschool children: A review. *Pediatr Pulmonol.* 2007;42:962–72.
- Kirkby J, Aurora P, Spencer H, Rees S, Sonnappa S, Stocks J. Stitching and switching: The impact of discontinuous lung function reference equations. *Eur Respir J.* 2012;39:1256–7.
- Stanojevic S, Wade A, Stocks J, Hankinson J, Coates AL, Pan H. Reference ranges for spirometry across all ages. A new approach. *Am J Respir Crit Care Med.* 2008;177:253–60.
- Stanojevic S, Wade A, Cole T, Lum S, Custovic A, Silverman M, et al. Spirometry centile charts for young caucasian children. The Asthma UK Collaborative Initiative. *Am J Respir Crit Care Med.* 2009;180:547–52.
- Quanjer PH, Stanojevic S, Cole TJ, Baur X, Hall GL, Culver BH, et al., and the ERS Global Lung Function Initiative. Multi-ethnic reference values for spirometry for the 3–95-yr age range: The global lung function 2012 equations. *Eur Respir J.* 2012;40:1324–43.
- Quanjer PH, Weiner DJ. Interpretative consequences of adopting the global lungs 2012 reference equations for spirometry for children and adolescents. *Pediatr Pulmonol.* 2014;49:118–25.
- Bonner R, Lum S, Stocks J, Kirkby J, Wade A, Sonnappa S. Applicability of the global lung function spirometry equations in contemporary multiethnic children. *Am J Respir Crit Care Med.* 2013;188:515–6.
- Hall GL, Thompson BR, Stanojevic S, Abramson MJ, Beasley R, Coates A, et al. The Global Lung Initiative 2012 reference values reflect contemporary Australasian spirometry. *Respirology.* 2012;17:1150–1.
- Brazzale DJ, Hall GL, Pretto JJ. Effects of adopting the New Global Lung Function Initiative 2012 reference equations on the interpretation of spirometry. *Respiration.* 2013;86:183–9.
- Quanjer PH, Brazzale DJ, Boros PW, Pretto JJ. Implications of adopting the Global Lungs Initiative 2012 all-age reference equations for spirometry. *Eur Respir J.* 2013;42:1046–54.
- Quanjer PH, Hall GL, Stanojevic S, Cole TJ, Stocks J. Global Lungs Initiative. Age and height based prediction bias in spirometry reference equations. *Eur Respir J.* 2012;40:190–7.
- Quanjer PH, Stocks J, Cole TJ, Hall GL, Stanojevic S, Global Lungs Initiative. Influence of secular trends and sample size on reference equations for lung function tests. *Eur Respir J.* 2011;37:658–64.
- Carrasosa A, Fernández JM, Fernández C, Fernández A, López-Siguero JP, Sánchez E, et al., y Grupo Colaborador Español Estudio transversal español de crecimiento 2008. Parte II: valores de talla, peso e índice de masa corporal desde el nacimiento a la talla adulta. *An Pediatr (Barc).* 2008;68:552–69.
- Quanjer PH, Stocks J, Cole TJ, Hall GL, Stanojevic S, Global Lungs Initiative. Influence of secular trends and sample size on reference equations for lung function tests. *Eur Respir J.* 2011;37:658–64.
- Casan P, Roca J, Sanchis J. Spirometric response to a bronchodilator. Reference values for healthy children and adolescents. *Bull Eur Physiopathol Respir.* 1983;19:567–9.
- Bonner R, Lum S, Stocks J, Kirkby J, Wade A, Sonnappa S. Applicability of the global lung function spirometry equations in contemporary multiethnic children. *Am J Respir Crit Care Med.* 2013;188:515–6.
- Langhammer A, Johannessen A, Holmen TL, Melbye H, Stanojevic S, Lund MB, et al. Global Lung Function Initiative 2012 reference equations for spirometry in the Norwegian population. *Eur Respir J.* 2016;48:1602–11.
- Hüls A, Krämer U, Gappa M, Müller-Brandes C, Schikowski T, von Berg A, et al. Age dependency of GLI reference values compared with paediatric lung function data in two German studies (GINplus and LUNOKID). *PLoS One.* 2016;11:e0159678.
- Kainu A, Timonen KL, Toikka J, Qaiser B, Pitkaniemi J, Kotaniemi JT, et al. Reference values of spirometry for Finnish adults. *Clin Physiol Funct Imaging.* 2016;36:346–58.
- Kampschmidt JC, Brooks EG, Cherry DC, Guajardo JR, Wood PR. Feasibility of spirometry testing in preschool children. *Pediatr Pulmonol.* 2016;51:258–66.
- Neve V, Edme JL, Devos P, Deschildre A, Thumerelle C, Santos C, et al. Spirometry in 3–5-year-old children with asthma. *Pediatr Pulmonol.* 2006;41:735–43.

34. Santos N, Almeida I, Couto M, Morais-Almeida M, Borrego LM. Feasibility of routine respiratory function testing in preschool children. *Rev Port Pneumol.* 2013;19:38–41.
35. Lum S, Stocks J. Forced expiratory manoeuvres. *Eur Respir Mon.* 2010;47:46–65.
36. Viložni D, Bentur L, Efrati O, Barak A, Szeinberg A, Shoseyov D, et al. Exercise challenge test in 3- to 6-year-old asthmatic children. *Chest.* 2007;132:497–503.
37. Raaijmakers L, Zwitterloot A, Merkus P, Gappa M. Implications of the transition from Zapletal to GLI Reference values for spirometry. *Pediatrics.* 2016;137:e20150033.