



# UNIVERSIDAD DE MURCIA

## ESCUELA INTERNACIONAL DE DOCTORADO

Criterios de Obstrucción al Flujo  
Aéreo en la Espirometría Forzada.  
Comparación entre Valores de la  
*Global Lung Initiative* y Valores  
Estandar de la Población Española

**D. Chunshao Hu Yang**

2020







Autorización para la presentación de la tesis



**Directores de la Tesis:**

Dra. Ada Luz Andreu Rodríguez  
Facultativo Especialista de Área de Neumología  
Hospital Universitario Los Arcos del Mar Menor, San Javier,  
Murcia

Dr. José Valverde Molina  
Jefe de Servicio de Pediatría  
Hospital General Universitario Santa Lucía, Cartagena, Murcia

Dr. Rubén Andújar Espinosa  
Facultativo Especialista de Área de Neumología  
Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca; Murcia  
Profesor Asociado Doctor de Aparato Respiratorio  
Universidad Católica San Antonio (UCAM); Murcia





“Si caminas solo, irás más rápido;  
si caminas acompañado, llegarás más lejos.”

**Proverbio chino**



Esta Tesis ha sido realizada en la Escuela Internacional de  
Doctorado de la Universidad de Murcia por el  
Licenciado en Medicina D. Chunshao Hu Yang  
para optar al título de Doctor.



## **AGRADECIMIENTOS.**

En primer lugar, quiero agradecer a los Dres. Ada Luz Andreu Rodríguez, José Valverde Molina y Rubén Andújar Espinosa, directores de esta tesis, por su apoyo desde el inicio del proyecto hasta la culminación de la misma, resolviendo las dudas que se han ido generando y guiando mis pasos en el transcurso de la misma. Trabajo, ilusión, motivación, esfuerzo son las palabras que mejor los definen, y son las enseñanzas que he recibido desde el inicio de este proyecto y que continuará después de la finalización del mismo.

También agradezco al Dr. Antonio Miguel Hernández Martínez, tutor de esta tesis, el apoyo prestado, rápido y diligente, y como coordinador necesario e imprescindible en ella.

A la Dra. Virginia Pérez Fernández, por su ayuda desinteresada, sin la cual no habiéramos podido analizar ni interpretar de manera adecuada los resultados obtenidos en este trabajo.

A nuestro equipo de enfermeros y auxiliares, quienes realizan una labor entrañable en nuestro servicio de Neumología, sin su trabajo no tendríamos los estudios sobre la que se sustenta esta tesis.

A mis compañeros del Servicio de Neumología del Hospital Los Arcos del Mar Menor por brindarme su apoyo.

Agradezco a mis padres D. Keti Hu y Dña. Meijing Yang y mis hermanos Dña. Chunxi, D. Jianwang y Dña. Chunqing por el cariño constante y por la educación que he recibido por parte de ellos, enseñándome una serie de valores y principios, priorizando el valor del esfuerzo diario.

A mis 7 sobrinos, a los cuales quiero profundamente.

A mi familia política, todo el apoyo y ayuda incondicional que nos habéis dado, ofreciéndonos todo sin pedir nada a cambio y tratándome como uno más de la familia.

Por último, y los más importantes, a mi mujer, la Dra. María del Carmen Lorente Conesa, a su capacidad de reconocer mis momentos de debilidad para mostrarme su confianza en mí y demostrar que siempre tendré su confianza a mi lado, por su amor y apoyo en todos los aspectos de mi vida y a nuestro hijo, Álvaro, por la felicidad con la que inunda nuestras vidas.







## **ESTRUCTURA DE LA TESIS DOCTORAL**

La estructura de esta tesis doctoral se ha realizado siguiendo el orden habitual de los trabajos científicos.

Con la organización de figuras, tablas y anexos, hemos pretendido facilitar la lectura, de tal modo, que las figuras y tablas se han expuesto en el cuerpo de la tesis, con el fin de que el lector pueda visualizarlas de forma inmediata sin tener que buscarlas al final del trabajo. Los anexos se han colocado en un apartado al final de la tesis.

Se han incluido también las comunicaciones a congresos nacionales e internacionales que han sido aceptadas y expuestas tras el análisis de resultados de este trabajo hasta la fecha de la encuadernación de la tesis.







# ÍNDICE

**INDICE**

<b>1. RESUMEN</b>	<b>7</b>
<b>2. INTRODUCCIÓN</b>	<b>13</b>
<b>3. ESTADO DEL ARTE</b>	<b>19</b>
<b>3.1 ESPIROMETRÍA FORZADA. PERSPECTIVA HISTÓRICA Y ESTADO DEL ARTE.</b>	<b>20</b>
3.1.1. HISTORIA DE LA ESPIROMETRÍA.	20
3.1.2. BASE FISIOLÓGICA.	21
3.1.3. ESPIROMETRÍA FORZADA.	23
3.1.4. EQUIPAMIENTO.	26
3.1.5. PROCEDIMIENTO.	26
3.1.6. INTERPRETACIÓN.	28
<b>3.2. ECUACIONES DE REFERENCIA.</b>	<b>37</b>
3.2.1. ECUACIONES RECOMENDADAS POR LA ATS/ERS PREVIAS A LA PUBLICACIÓN DE LAS ECUACIONES DE LA <i>GLOBAL LUNG FUNCTION INITIATIVE</i> (GLI).	37
3.2.2. ECUACIONES RECOMENDADAS POR LA SEPAR.	44
3.2.3. ECUACIONES DE LA <i>GLOBAL LUNG FUNCTION INITIATIVE</i> (GLI <sub>2012</sub> ).	46
3.2.4. COMPARACIÓN DE VALORES PREDICHOS DE DIFERENTES ECUACIONES Y VALIDACIÓN DE LAS ECUACIONES GLI <sub>2012</sub> .	49
3.2.4.1. Estudios en edad pediátrica.	49
3.2.4.2. Estudios en edad adulta.	54
<b>3.3. CRITERIOS DE OBSTRUCCIÓN E IMPLICACIONES CLÍNICAS.</b>	<b>59</b>
3.3.1. PREVALENCIA DE OBSTRUCCIÓN CON LIN Y COCIENTE FIJO (70%).	61
3.3.2. COCIENTE FIJO	63
3.3.3. LÍMITE INFERIOR DE LA NORMALIDAD.	66
3.3.3.1. Datos sobre mortalidad y comorbilidades.	66
3.3.3.2. Datos sobre función pulmonar.	68
3.3.3.3. Datos sobre agudizaciones.	69

3.3.3.4 datos sobre sintomatología.	69
<b>4. JUSTIFICACIÓN DE LA TESIS</b>	<b>73</b>
<b>5. OBJETIVOS DEL ESTUDIO</b>	<b>77</b>
<b>6. MATERIAL Y MÉTODOS</b>	<b>81</b>
6.1. MATERIAL Y MÉTODOS.	82
6.2. SUJETOS DEL ESTUDIO (POBLACIÓN, CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN).	82
6.3. ESTRATEGIA DE MUESTREO.	82
6.4. VARIABLES DEL ESTUDIO.	83
6.5. ANÁLISIS ESTADÍSTICO.	83
<b>7. RESULTADOS.</b>	<b>87</b>
7.1. PERFIL DE PACIENTES.	82
7.2. VALIDEZ DE LOS CRITERIOS FIJOS PARA DEFINIR OBSTRUCCIÓN.	89
7.2.1. RESULTADOS EN LA POBLACIÓN PEDIÁTRICA	89
7.2.1.1. Resultados en varones.	90
7.2.1.2. Resultados en mujeres.	92
7.2.2. RESULTADOS EN POBLACIÓN LOS RANGOS DEFINIDOS POR LAS ECUACIONES DE LA SEPAR.	94
7.2.2.1. Resultados en el rango de edad de $\geq 6 - < 20$ .	94
7.2.2.1.1. Resultados en varones.	96
7.2.2.1.2. Resultados en mujeres.	98
7.2.2.2. Resultados en el rango de edad de $\geq 20 - < 65$ años.	99
7.2.2.2.1. Resultados en varones.	101
7.2.2.2.2. Resultados en mujeres.	103
7.2.2.2.3. Resultados en el rango de edad de $\geq 25 - < 45$ años.	105
7.2.2.2.4. Resultados en el rango de edad de $\geq 45 - < 65$ años.	107
7.2.2.3. Resultados en el rango de edad de $\geq 65$ años.	109
7.2.2.3.1. Resultados en varones.	110
7.2.2.3.2. Resultados en mujeres.	112
7.2.2.4. Resultados en el rango de edad de los 20 – 90 años.	114
<b>7.3. RELACIÓN EDAD Y COCIENTE FEV<sub>1</sub>/FVC.</b>	<b>116</b>
<b>7.4. CORRELACIÓN ENTRE LAS FÓRMULAS SEPAR Y GLI<sub>2012</sub>.</b>	<b>118</b>

7.4.1. RANGO DE EDAD $\geq 6$ – $< 20$ AÑOS.	118
7.4.2. RANGO DE EDAD $\geq 20$ – $< 65$ AÑOS.	126
7.4.3. EDAD $\geq 65$ AÑOS.	134
<b>7.5. GRAVEDAD DE LA OBSTRUCCIÓN: PORCENTAJE FIJO VS Z-SCORE.</b>	<b>142</b>
<b>8. DISCUSIÓN</b>	<b>149</b>
<b>8.1. SOBRE EL DISEÑO DEL ESTUDIO.</b>	<b>150</b>
<b>8.2. SOBRE LOS RESULTADOS.</b>	<b>150</b>
8.2.1. OBJETIVO PRINCIPAL: VALIDEZ DEL CRITERIO FIJO. OBJETIVO SECUNDARIO: TASAS DE SOBREDIAGNÓSTICO E INFRADIAGNÓSTICO.	151
8.2.1.1. Población pediátrica.	154
8.2.1.2. Población adulta.	155
8.2.2. OBJETIVOS SECUNDARIOS.	160
8.2.2.1. Gravedad según valor Z-Score en lugar del porcentaje sobre el valor predicho.	160
8.2.2.2. Correlación entre las fórmulas SEPAR y GII <sub>2012</sub> .	163
<b>9. PUNTOS DÉBILES Y FUERTES.</b>	<b>169</b>
<b>10. CONCLUSIONES.</b>	<b>175</b>
<b>11. ABREVIATURAS.</b>	<b>179</b>
<b>12. BIBLIOGRAFÍA.</b>	<b>185</b>
<b>13. COMUNICACIÓN A CONGRESOS.</b>	<b>211</b>







# **RESUMEN**

## **1. RESUMEN**

RESUMEN (Objetivos y metodología del proyecto).

Objetivo: determinar la validez (sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo, valor predictivo negativo y área bajo la curva) de diferentes valores del cociente FEV<sub>1</sub>/FVC para el diagnóstico de disfunción ventilatoria obstructiva en los diferentes rangos de edad (<20 años, 20-65 años, >65 años) en comparación al *Gold Standar*, definido como un valor inferior a -1,64 Z-Score en el cociente FEV<sub>1</sub>/FVC de las ecuaciones de la *Global Lung Function Initiative 2012* (GLI<sub>2012</sub>).

Diseño: estudio transversal observacional de 6 meses de duración de todos los pacientes a los que se les realizó una espirometría forzada, en las unidades de funcionalismo pulmonar de Pediatría y Neumología en el hospital Los Arcos del Mar Menor de Murcia. Tras realizar la prueba, calculamos los valores teóricos que corresponderían a cada paciente según sus datos antropométricos por las ecuaciones de la GLI<sub>2012</sub>.

Sujetos: paciente de cualquier edad a los que se les realizó una espirometría forzada en una unidad de Neumología Pediátrica (hasta 11 años de edad) y en un Servicio de Neumología (desde los 11 años) en el periodo de tiempo comprendido entre 01 de junio de 2016 y 31 de diciembre de 2016, ambos inclusive.

Mediciones principales: FEV<sub>1</sub>, FVC, FEV<sub>1</sub>/FVC, datos antropométricos (peso, talla, IMC, edad, raza), FEF<sub>25-75</sub>. Se calculó el límite inferior de la normalidad de FEV<sub>1</sub>, FVC y FEV<sub>1</sub>/FVC. Los valores se expresan como Z-Score del valor teórico calculado por las ecuaciones de la GLI<sub>2012</sub>, en número absoluto y en porcentaje de los resultados obtenidos. El análisis estadístico se realizó por subgrupos de edades.

Resultados: el valor con la mayor validez difirió en función del rango de edad analizado: en el rango de 6 – 20 años fue del 79%, con una sensibilidad,

especificidad, VPP, VPN y área bajo la curva de 100%, 98,0%, 81,8%, 100% y 0,990 respectivamente, entre los 20 – 45 años fue del 72% con unos valores del 100%, 96,2%, 87,5%, 100% y 0,981; entre los 45 – 65 años fue del 68% con unos valores de 100%, 96,0%, 86,0%, 100% y 0,980 y a partir de los 65 años fue del 63% con unos valores de 100%, 96,4%, 90,6%, 100% y 0,982 respectivamente.

Conclusiones: En la población pediátrica, el valor para definir la presencia de obstrucción debe ser ligeramente inferior al 80%, en la edad adulta el uso de un solo valor no presenta una validez suficiente y debe diferenciarse varios rangos de edad para mejorar la precisión diagnóstica.

*SUMMARY (Objectives and methodology).*

*Objective: to determine the validity (sensitivity, specificity, positive predictive value, negative predictive value and area under the curve) of different values of the ratio FEV<sub>1</sub>/FVC for diagnosis of obstructive ventilatory dysfunction in the different age ranges (<20 years, 20-65 years, >65 years) in comparison to Gold Standard, defined as a value below -1.64 Z-Score in the FEV<sub>1</sub>/FVC ratio of the equations of the Global Lung Function Initiative 2012 (GLI<sub>2012</sub>).*

*Design: 6-month observational cross-sectional study of all patients undergoing forced spirometry in pulmonary functional units of Pediatrics and Pneumology service. After performing the test, we calculated the theoretical values that would correspond to each patient according to their anthropometric data by the GLI<sub>2012</sub> equations.*

*Subjects: Patients of any age who underwent forced spirometry in a Pediatric Pneumology unit (up to 11 years of age) and in a Pneumology Service (from 11 years) in the time period included Between June 1, 2016 and December 31, 2016, inclusive.*

*Measurements: FEV<sub>1</sub>, FVC, FEV<sub>1</sub>/FVC, anthropometric data (weight, height, BMI, age, race), FEF<sub>25-75</sub>. The lower limit of normal (LLN) values of FEV<sub>1</sub>, FVC and FEV<sub>1</sub>/FVC will be calculated. The values are expressed as Z-Score of the theoretical value calculated by the GLL<sub>2012</sub> equations, in absolute number and in percentage of the obtained results. Statistical analysis was performed by age subgroups.*

*Results: the value with the highest validity differed according to age range: in the range of 6 - 20 years was 79% with a sensitivity, specificity, PPV, NPV and area under the curve of 100%, 98.0%, 81.8%, 100% and 0.990 respectively, between 20 - 45 years was 72% with values of 100%, 96.2%, 87.5%, 100% and 0.981; Between 45 and 65 years of age, it was 68% with values of 100%, 96.0%, 86.0%, 100% and 0.980, and from 65 years of age it was 63% with values of 100%, 96.4%, 90.6%, 100% and 0.982 respectively.*

*Conclusions: The value to define the presence of obstruction in childhood should be slightly less than 80%, in adulthood the use of a single value does not present sufficient validity and several age ranges should be differentiated to improve diagnostic accuracy.*







# **INTRODUCCIÓN**

## **2. INTRODUCCIÓN.**

La espirometría forzada es una prueba básica en el estudio funcional de la mecánica respiratoria. Es una prueba de sencilla realización y bajo coste. Entre sus indicaciones se encuentra el diagnóstico de patologías obstructivas con una prevalencia e incidencia muy elevadas, como la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) o el asma bronquial y otras menos frecuentes como las bronquiectasias, enfermedades de la caja torácica o neuromusculares.

Para determinar la normalidad o anormalidad de los valores de volumen espiratorio forzado el primer segundo (FEV<sub>1</sub> o VEMS) y la capacidad vital forzada (FVC) de una espirometría forzada se ha utilizado en la población española una serie de ecuaciones que incluyen un rango de edad y siempre en pacientes de raza caucásica (1–3). En el año 2012 se publicaron nuevas ecuaciones teóricas multiétnicas y de un rango de edad que va desde los 3 hasta los 95 años, en un trabajo multicéntrico en el que participaron centros de 33 países, con una base de más de 95000 espirometrías (4). Con estas ecuaciones es posible también calcular los valores de Z-Score de cada parámetro, y se considera como anormal cualquier valor inferior a -1,64 o superior a + 1,64, que por definición son valores que se encuentran fuera del percentil 5 y 95, respectivamente.

El criterio diagnóstico de disfunción ventilatoria obstructiva utilizado por todas las sociedades científicas ha sido definido por el valor del cociente FEV<sub>1</sub>/FVC. En la población pediátrica no hay consenso para definir el valor limítrofe que diferencie los sujetos con obstrucción y sin obstrucción. Así, la Guía Española de Manejo del Asma (GEMA), define obstrucción la presencia de un valor inferior al intervalo 85-90%, mientras que la guía internacional de la *Global Initiative for Asthma* (GINA) considera que en la edad pediátrica existe obstrucción si el valor es inferior al 90% (5,6).

En la edad adulta (por encima de 20 años) hay mayor consenso para definir obstrucción, de forma que existe obstrucción si el valor de FEV<sub>1</sub>/FVC es inferior a 70%. Sin embargo, se trata de un criterio arbitrario y produce un número

elevado de falsos negativos en los pacientes jóvenes y falsos positivos en los pacientes ancianos (7,8).

Las diferentes sociedades científicas han recomendado una serie de ecuaciones de referencia, y la sociedad española de neumología ha recomendado aquellas fórmulas que mejor representan a la población local (9).







# **ESTADO DEL ARTE**

### **3. ESTADO DEL ARTE.**

#### **3.1 ESPIROMETRÍA FORZADA. PERSPECTIVA HISTÓRICA Y ESTADO DEL ARTE.**

##### **3.1.1. HISTORIA DE LA ESPIROMETRÍA.**

Las primeras mediciones de los volúmenes pulmonares que se conocen fueron realizadas por el médico y filósofo griego Galeno de Pérgamo en el periodo comprendido entre los años 129 y 200 d.C. y utilizó los pulmones de animales muertos para conocer el volumen de aire que podían contener. También realizó un experimento con un niño, al que hizo respirar en una vejiga, y concluyó que el volumen no variaba con cada respiración.

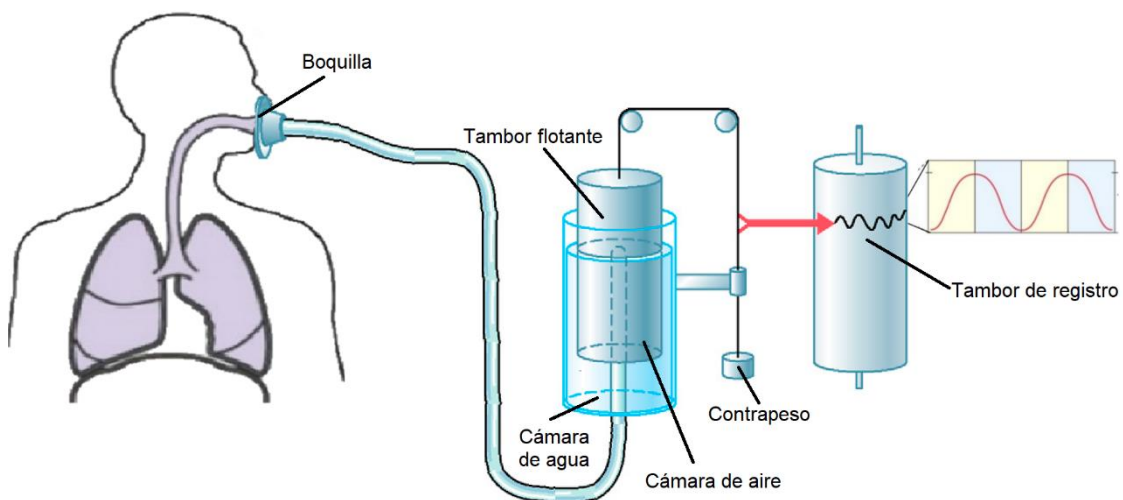
En el siglo XVII se inició el estudio de la fisiología respiratoria y diferentes autores como Sanctorius, Boyle, Hooke, Lower y Mayow realizaron observaciones de la fisiología respiratoria en animales. Sin embargo, resulta insólito que dichos autores no replicaran sus observaciones en modelos humanos. Los primeros ensayos documentados en humanos que intentaron medir los volúmenes pulmonares fueron realizados por Borrelli que midió la cantidad de líquido succionado en un tubo durante una maniobra inspiratoria. Sin embargo, no fue hasta el siglo XIX, cuando el médico John Hutchinson desarrolló el espirómetro de agua y fue el primer autor en definir los diferentes volúmenes como los conocemos en la actualidad y acuñó el término de “capacidad vital”. Realizó más de 4000 espirometrías, aunque la población incluida no fue representativa de la población general. Con estas medidas configuró una tabla que servía para conocer los parámetros esperados en los individuos a los que realizaba una espirometría. Estos datos representan los primeros “valores de referencia” de los parámetros de función pulmonar. El interés de Hutchinson en establecer unos parámetros de “normalidad” por la capacidad vital le llevó a observar la relación entre ésta y la altura, el peso y la circunferencia torácica de las personas, así como la disminución de la capacidad vital con la edad (10).



## 3.1.2. BASE FISIOLÓGICA.

La espirometría permite estudiar la ventilación pulmonar registrando la entrada y salida de aire de los pulmones.

El espirómetro clásico desarrollado por Hutchinson estaba formado por un tambor invertido sobre una cámara de agua, con el tambor equilibrado por un peso. Dentro del tambor se encuentra una cámara de aire (suele ser oxígeno o aire ambiente) que se conecta a través de un tubo a la boca del paciente (Figura 1). Así con los movimientos respiratorios del individuo a estudiar, se producen movimientos ascendentes y descendentes del tambor, quedando registrado los diferentes volúmenes y capacidades que realiza un determinado sujeto, configurando el espirograma (Figura 2), y por tanto se trata de una curva flujo-tiempo.



*Figura 1. Espirómetro clásico. Modificado de Guyton y Hall. Tratado de fisiología médica. 12 ed. (11).*

Para poder entender esta técnica, debemos conocer la base fisiológica de que el contenido aéreo que existe en el interior de los pulmones está dividido en 4 volúmenes y 4 capacidades:

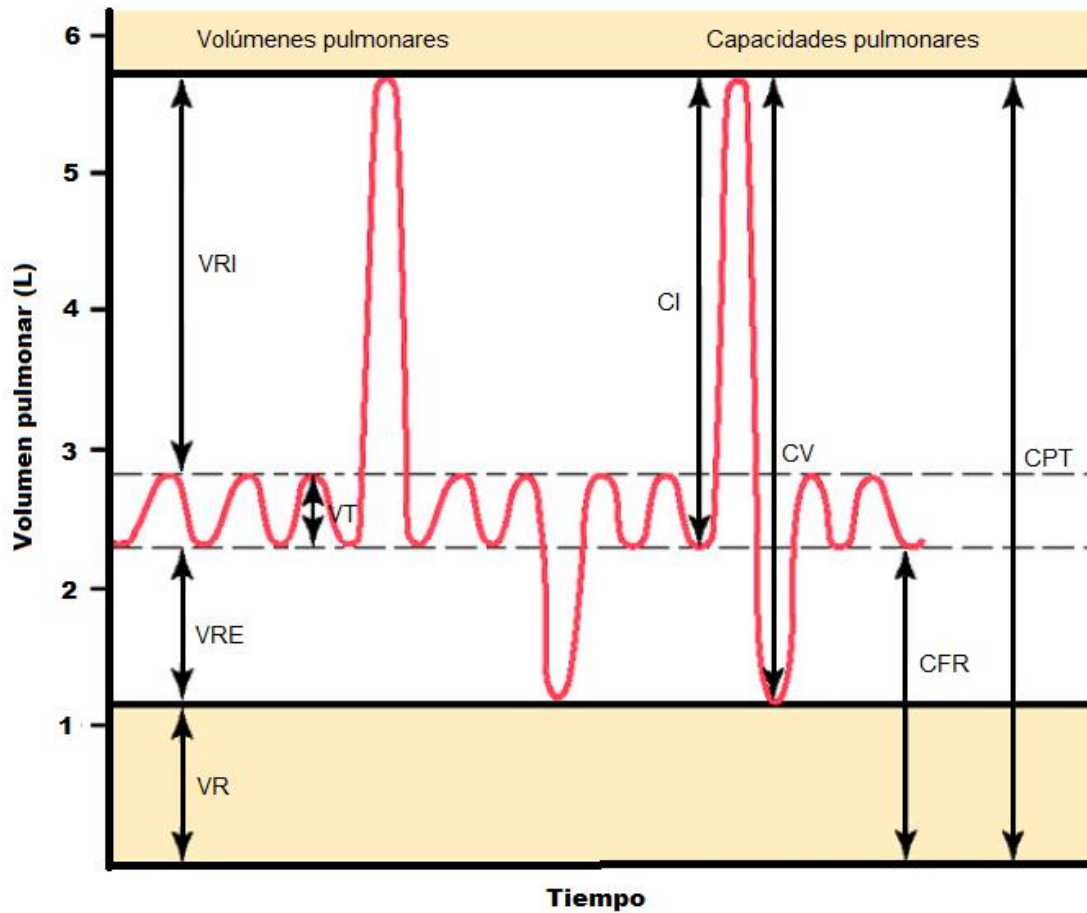


Figura 2. Espirograma. Modificado de Guyton y Hall. Tratado de fisiología médica. 12 ed. Volúmenes y capacidades pulmonares. VT: volumen tidal. VRI: volumen reserva inspiratorio. VRE: Volumen de reserva espiratorio. VR: Volumen residual. CI: capacidad inspiratoria. CFR: Capacidad funcional residual. CV: Capacidad vital. CPT: Capacidad pulmonar total. (11).

#### Volúmenes pulmonares:

- Volumen corriente o volumen tidal (VT): es el volumen de aire que se moviliza en cada respiración normal, que en sujetos adultos normales está en torno a 0,5 L.
- Volumen de reserva inspiratorio (VRI): volumen de aire que se puede inspirar desde el final de una inspiración normal hasta la máxima cantidad de aire que puede inspirar, en sujetos adultos normales es de 3 L aproximadamente.
- Volumen de reserva espiratorio (VRE): volumen de aire que se puede espirar desde el final de una espiración normal hasta la

máxima cantidad de aire que puede espirar, en sujetos adultos normales es de 1,1 L aproximadamente.

- Volumen residual (VR): es el volumen de aire que queda en los pulmones después de una espiración máxima, este volumen es aproximadamente de 1,2 L en sujetos adultos normales.

Capacidades pulmonares: resultan de la suma de 2 o más volúmenes.

- Capacidad inspiratoria (CI): es la suma de VT + VRI.
- Capacidad funcional residual (CFR): es la suma de VRE + VR. En el punto de la capacidad funcional residual (al final de una espiración normal) se encuentra el punto de equilibrio entre las diferentes presiones que ocurren a nivel pulmonar.
- Capacidad vital (CV): es la suma de VRI + VT + VRE. Es la máxima cantidad de aire que una persona puede movilizar en una maniobra forzada.
- Capacidad pulmonar total (CPT): es la máxima cantidad de aire que puede contener los pulmones de una persona y resulta de la suma de los 4 volúmenes anteriores.

Con una espirometría somos capaces de medir cualquier volumen excepto el VR y, por tanto, cualquier capacidad que incluya VR (la CPT y la CFR) no será posible medirla con una espirometría (11,12). Este hecho es muy relevante en la práctica clínica para la sospecha de alteraciones ventilatoria no obstructivas, es decir, de restricción pulmonar.

### 3.1.3. ESPIROMETRÍA FORZADA.

La espirometría forzada, como su nombre indica, consiste en la realización de la maniobra espirométrica de manera forzada. Con la maniobra forzada se consigue medir unos parámetros (fundamentalmente FVC; FEV<sub>1</sub> o VEMS, y el cociente entre ambos (FEV<sub>1</sub>/FVC, que no debe confundirse con el índice de Tiffeneau cuyo valor es el cociente entre FEV<sub>1</sub> y la capacidad vital (CV)), que nos pueden indicar la presencia de una obstrucción al flujo aéreo o hacernos

sospechar de la presencia de una restricción pulmonar. La gráfica resultante de esta maniobra es la curva flujo-volumen (a diferencia de la espirometría clásica que es una curva flujo-tiempo).

Se trata de una prueba básica para el estudio de la función pulmonar, necesario para el diagnóstico de múltiples enfermedades pulmonares y el seguimiento de dichas enfermedades. Inclusive, tiene utilidad para potenciar el abandono tabáquico, estimar el riesgo de cáncer de pulmón o mortalidad por cualquier causa (13–16). Por tanto, tiene múltiples indicaciones no sólo para enfermedades respiratorias sino también para otras aplicaciones.

Por regla general, se trata de una prueba bien tolerada, aunque presenta una serie de contraindicaciones (absolutas y relativas) para su realización (Tabla 1).

<b>Contraindicaciones</b>	
<b>Absolutas</b>	
	Inestabilidad hemodinámica
	Embolismo pulmonar (hasta estar adecuadamente anticoagulado)
	Neumotórax reciente (2 semanas tras la reexpansión)
	Hemoptisis aguda
	Infecciones respiratorias activas (tuberculosis, norovirus, influenza)
	Infarto de miocardio reciente (7 días)
	Angina inestable
	Aneurisma de la aorta torácica que ha crecido o de gran tamaño (> 6 cm)
	Hipertensión intracraneal
	Desprendimiento agudo de retina
<b>Relativas</b>	
	Niños menores de 5-6 años
	Pacientes confusos o con demencia
	Cirugía abdominal o torácica reciente
	Cirugía cerebral, ocular u otorrinolaringológica reciente

Diarrea o vómitos agudos, estados nauseosos
Crisis hipertensiva
Problemas bucodentales o faciales que impidan o dificulten la colocación y la sujeción de la boquilla

*Tabla 1. Contraindicaciones absolutas y relativas de la espirometría (9).*

Las variables recogidas en la espirometría forzada son, como se ha mencionado anteriormente, las siguientes variables (17,18):

- FVC: es el volumen de aire exhalado en una maniobra forzada máxima iniciada tras una inhalación máxima. En condiciones normales es similar a la CV. Sin embargo, en las patologías obstructivas, sobre todo en fases avanzadas, la FVC puede ser sensiblemente inferior.
- VEMS o FEV<sub>1</sub>: corresponde al volumen de aire exhalado en el primer segundo de la maniobra de la FVC.
- Relación FEV<sub>1</sub>/FVC: indica la relación entre el FEV<sub>1</sub>/FVC.
- FEV<sub>6</sub>: volumen máximo de aire exhalado en los 6 primeros segundos de la maniobra FVC.
- Relación FEV<sub>1</sub>/FEV<sub>6</sub>: puede constituir un parámetro alternativo del FEV<sub>1</sub>/FVC sobre todo cuando se usa espirómetros portátiles.
- En pacientes pediátricos, que no son capaces de realizar una maniobra forzada como la de los adultos, se ha utilizado el FEV<sub>0,5</sub> o FEV<sub>0,75</sub> como parámetros alternativos al FEV<sub>1</sub>, así como su relación con el FVC.
- FEF<sub>25-75%</sub> o MMEF: flujo espiratorio medio, que es el flujo medido entre el 25 y 75% de la maniobra espiratoria.
- PEF: flujo espiratorio máximo o pico, es el valor pico en la rama espiratoria de la curva flujo-volumen.
- Flujos espiratorios instantáneos (FEF<sub>x%</sub>) se refieren al flujo en el momento que se ha exhalado el porcentaje correspondiente al FVC.
- Todos estos parámetros espiratorios tienen su homónimo inspiratorio, así disponemos de una capacidad vital inspiratoria forzada, volumen

inspiratorio forzado en el primer segundo y los flujos correspondientes.

#### 3.1.4. EQUIPAMIENTO.

Para realizar la espirometría forzada se debe disponer de un espacio mínimo de 2,5 x 3 metros, suficiente para colocar el equipo, al paciente que va a estar sentado en una silla de ruedas. En laboratorios donde se contempla la posibilidad de realizar la espirometría forzada en decúbito se debe disponer el espacio suficiente para la colocación de una camilla. El espacio también debe disponer de una báscula y tallímetro certificados, así como un termómetro, barómetro e higrómetro que deben ser revisados periódicamente (19).

En cuanto al equipo, actualmente se usan dispositivos abiertos, aunque también existen otros dispositivos, siendo los más modernos los que realizan mediciones de los volúmenes por ultrasonidos. En los equipos abiertos, a través de una boquilla, transforman el flujo turbulento que se exhala por la boca del paciente a un flujo laminar y registran el flujo aéreo directamente a través de un neumotacógrafo y calculan el volumen correspondiente ( $V = F \times t$ , donde "V" corresponde al volumen, "F" al flujo y "t" al tiempo) (20–22).

#### 3.1.5. PROCEDIMIENTO.

A la llegada del paciente al laboratorio de función pulmonar, el técnico o enfermero debe tallar, pesar y recoger la fecha de nacimiento del paciente. Asimismo, se recogerá la raza. Si no es posible tallar a la persona que vaya a realizar la prueba porque no pueda permanecer en posición erguida o tenga deformidades torácicas, se debe estimar la altura con la relación talla = envergadura/1,06 (23). Posteriormente debe explicar en qué consiste la espirometría forzada y la importancia de su colaboración. La prueba se realiza con el paciente sentado, con una pinza nasal que evite fugas a través de los orificios nasales, y durante la maniobra se debe comprobar que la espalda está apoyada al respaldo del asiento y no se inclina hacia delante durante la prueba.

La técnica consiste en 1) inspirar todo el aire hasta llegar a CPT, con una pausa posterior inferior a 1 segundo para seguidamente 2) exhalar el aire de forma rápida y enérgica, y 3) seguir exhalando de forma seguida hasta que se le indique que finalice la prueba (habitualmente >6 segundos).

En función del inicio, el transcurso de la prueba y la finalización de la misma se considerará la aceptabilidad de la prueba. Así para considerar la prueba como aceptable el inicio debe ser rápido y sin vacilaciones. Los criterios para valorar el inicio adecuado son 2: el principal es que el volumen de extrapolación retrógrada (VBE) sea inferior a 0,15 L o 5% de la FVC; otro criterio es el tiempo en alcanzar el PEF, que debe ser inferior a 120 ms. El transcurso de la prueba debe ser continuo, sin artefactos ni evidencia de tos en el primer segundo que puede producir artefactos del valor de FEV<sub>1</sub>. Para verificarlo debe observarse tanto la gráfica volumen-tiempo como en la del flujo-volumen. Y por último la finalización no debe mostrar una interrupción temprana ni abrupta de la espiración, por lo que los cambios de volumen deben ser inferiores a 0,025 L durante  $\geq$  a 1 s (24,25). También debe repetirse varias veces la prueba para obtener 3 maniobras aceptables y reproducibles, cuando se consigue se debe escoger los valores más elevados de CV, CI, FVC y FEV<sub>1</sub>, aunque provengan de diferentes maniobras. Se ha propuesto una gradación de la calidad de la espirometría (Tabla 2) (26) y se consideran las espirometrías de buena calidad (grupos A y B), suficiente (grupo C) o no válidas (grupos D, E y F).

Grado		Descripción
Válidas	<b>A</b>	Tres maniobras aceptables (sin errores) y entre las 2 mejores FVC y FEV <sub>1</sub> una diferencia igual o inferior a 0,15 l
	<b>B</b>	Tres maniobras aceptables (sin errores) y entre las 2 mejores FVC y FEV <sub>1</sub> una diferencia igual o inferior a 0,2 l
	<b>C</b>	Dos maniobras aceptables (sin errores) y entre las 2 mejores FVC y FEV <sub>1</sub> una diferencia igual o inferior a 0,2 l
No válidas	<b>D</b>	Dos o 3 maniobras aceptables (sin errores) y entre las 2 mejores FVC y FEV <sub>1</sub> una diferencia igual o inferior a 0,25 l
	<b>E</b>	Una maniobra aceptable (sin errores)

<b>F</b>	Ninguna maniobra aceptable (sin errores)
----------	--

*Tabla 1. Grados de calidad de la espirometría forzada (9).*

Aun así, se producen numerosos errores en la técnica, siendo los principales los producidos por:

- 1) incorrecta calibración/verificación o de los datos ambientales,
- 2) mala preparación del paciente,
- 3) instrucciones deficientes por parte del técnico,
- 4) inicio poco enérgico o titubeante, tos o cierre de la glotis durante la maniobra, finalización precoz de la prueba,
- 5) fuga de aire durante la prueba, y
- 6) poca colaboración del paciente.

### 3.1.6. INTERPRETACIÓN.

Conseguida una espirometría aceptable y reproducible, se procede a la interpretación de la misma. Para determinar la normalidad o anormalidad de una prueba debemos comparar los resultados obtenidos con unos valores de referencia que se obtienen de estudios realizados en sujetos sanos con características antropométricas similares (sexo, edad, altura, raza, etc.). Existen numerosas ecuaciones de referencia (Tabla 3), enfocadas a diferentes razas y rangos de edad, todo ello conlleva a que no es posible la unificación de las espirometrías realizadas en diferentes áreas del mundo (1–4,20,27–143). En un estudio realizado en 2008 por Swanney y colaboradores objetivaron discrepancias en el diagnóstico entre 7 y 47% en función de la ecuación seleccionada (144).

ECUACIONES DE REFERENCIA			
AUTOR	Año	País / Área del estudio	Revista científica
JONES (141)	2020	BRASIL	J Bras Pneumol. 2020 Mar 27;46(3):e20190138
LIMA (140)	2020	BRASIL	J Bras Pneumol. 2020 Mar 2;46(1):e20180267



## ESTADO DEL ARTE

WANG (139)	2020	Taiwán	J Formos Med Assoc. 2020 Jan;119(1 Pt 2):290-299
SOORIYAKANTHAN (138)	2019	Sri Lanka	Pulm Med. 2019 Dec 19;2019:2169627
SADIQ (137)	2019	Pakistán	J Pak Med Assoc. 2019 Jan;69(1):24-28
AL-QEREM (136)	2019	Oriente Medio	Expert Rev Respir Med. 2019 May;13(5):489-497
MOYA OLIVARES (135)	2019	Chile	Rev Chil Pediatr. 2019;90(1):69-77
KAMANGA (134)	2019	Kinshasa (Congo)	Pan Afr Med J. 2019 Aug 13;33:295
ULRICH (142)	2019	Montañeros de Asia	Front Med (Lausanne). 2020 Jan 10;6:308
CHANG (133)	2019	Taiwán	World Allergy Organ J. 2019 Oct 28;12(11):100074
VINNIKOV (132)	2018	Kirguistán	Clin Respir J. 2018 Feb;12(2):826-828
LÓPEZ JOVÉ (131)	2018	Población andina de gran altitud	Respir Physiol Neurobiol. 2018 Jan;247:133-139
JO (130)	2018	Corea	J Korean Med Sci. 2018 Jan 15;33(3):e16
TIAN (129)	2018	China	Chin Med J (Engl). 2018 May 5;131(9):1016-1022
IDLEH ABAR (128)	2018	Djibouti	Int J Tuberc Lung Dis. 2018 Oct 1;22(10):1233-1238
PRATA (127)	2018	Brasil	J Bras Pneumol. 2018 Nov-Dec;44(6):449-455
GAO (126)	2018	China	Medicine (Baltimore). 2018 Aug;97(34):e11904
RUFINO (125)	2017	Brasil;	Braz J Med Biol Res. 2017 2;50(3):e5700
FAWIBE (124)	2017	Nigeria; varones de 18-65 años, mujeres de 18-63 años	BMC Pulm Med. 2017 6;17(1):48
CHHABRA (123)	2016	India; niños de 6-17 años	Indian Pediatr. 2016 8;53(9):781-785
KAINU (122)	2016	Finlandia; adultos 18-80 años	Clin Physiol Funct Imaging. 2016;36(5):346-58
COATES (121)	2016	Canadá; 6-79 años	Ann Am Thorac Soc. 2016;13(6):833-41
ARNALL (120)	2016	USA, nativos hopi 4-13 años	Pediatr Pulmonol. 2016;51(4):386-93
CAUSSADE (119)	2015	Chile; 6-18 años	Rev Med Chil. 2015;143(11):1386-94

CRITERIO DE OBSTRUCCIÓN AL FLUJO AÉREO EN LA ESPIROMETRÍA FORZADA.

JIANG (118)	2015	China; Guanzhou 5-15 años	Pediatr Pulmonol. 2015;50(10):1009-16
CHHABRA (117)	2014	India; adultos	Indian J Chest Dis Allied Sci. 2014;56(4):221-9
KUBOTA (116)	2014	Japón, 17-95 años	Respir Investig. 2014;52(4):242-50
GUTIÉRREZ (115)	2014	Chile, adultos 19-84 años	Rev Med Chil. 2014;142(2):143-52
HÜLS (114)	2014	Alemania; niños y adultos	Pneumologie. 2014;68(6):393
AL GHOBAIN (113)	2014	Arabia Saudí; adultos no fumadores	Clin Respir J. 2014;8(1):72-8
WOLFF (112)	2014	Madagascar; niños 8-12 años	Pediatr Pulmonol. 2014;49(1):76-83
ROCHAT (111)	2013	Europa; 8-90 años	PLoS One. 2013;8(1):e52619
BURITY (110)	2013	Brasil; preescolares 3-6 años	J Pediatr (Rio J). 2013;89(4):374-80
LOTH (109)	2013	Holanda, 47-96 años	Eur J Epidemiol. 2013;28(4):329-34
EOM (108)	2013	Corea; adultos no fumadores	J Korean Med Sci. 2013;28(3):424-30
KHUDA (107)	2013	Bangladesh; 18-40 años	Mymensingh Med J. 2013;22(1):101-9
MUSAFIRI (106)	2013	Rwanda	Respiration. 2013;85(4):297-304
LØKKE (105)	2013	Dinamarca, 30-70 años	Clin Respir J. 2013;7(2):153-67
TAKASE (104)	2013	Japón; 8-18 años	Pediatr Pulmonol. 2013;48(1):35-44
BOUGRIDA (103)	2012	Argelia; niños 5-16 años	Tunis Med. 2012;90(1):51-61
BASHIR (102)	2012	Sudán; 7-86 años	East Mediterr Health J. 2012;18(2):151-8
MANDADZHIEVA (101)	2012	Bulgaria; 7-18 años	Folia Med (Plovdiv). 2012;54(4):29-36
CHHABRA (100)	2012	India, Delhi 6-17 años	Indian J Chest Dis Allied Sci. 2012;54(1):59-63
QUANJER (4)	2012	Multiétnico, 3-95 años	Eur Respir J. 2012;40(6):1324-43
TAN (99)	2011	Canadá; 20-90 años	Can Respir J. 2011;18(6):321-6
FENG (98)	2011	China; niños y adolescentes	J Korean Med Sci. 2011;26(11):1469-73
ETEMADINEZHAD (97)	2011	Irán; adultos	J Bras Pneumol. 2011;37(5):615-20
KOCH (96)	2011	Alemania; 20-80 años	Respir Med. 2011;105(3):352-62
GLENN (95)	2011	USA; adultos	J Immigr Minor Health. 2011;13(1):69-73
ALEXANDRAKI (94)	2010	Grecia; 6-18 años	In Vivo. 2010;24(2):195-200
SMOLEJ (93)	2009	Croacia; adultos	Respir Med. 2009;103(4):621-8
STANOJEVIC (92)	2009	Reino Unido; 3-7 años	Am J Respir Crit Care Med. 2009;15;180(6):547-52
JENG (91)	2009	China; 3-6 años	Pediatr Pulmonol. 2009;44(7):676-82
AL-RAWAS (90)	2009	Omán, adultos	Lung. 2009;187(4):245-51

## ESTADO DEL ARTE

ARNALL (89)	2009	USA; indígenas navajos 6-14 años	Pediatr Pulmonol. 2009;44(5):489-96
PÉREZ-YARZA (88)	2009	España; preescolares 2-7 años	An Pediatr (Barc). 2009;70(1):3-11
STANOJEVIC (87)	2008	Multiétnico; 4-80 años	Am J Respir Crit Care Med. 2008 1;177(3):253-60
KADITIS (86)	2008	Roma; niños gitanos 5-14 años	Respir Med. 2008;102(9):1321-8
GONZÁLEZ BARCALA (85)	2008	España; niños 6-18 años de Galicia	Arch Bronconeumol. 2008;44(6):295-302
BOUGRIDA (84)	2008	Argelia; 19-73 años	Rev Mal Respir. 2008;25(5):577-90
LEE (83)	2008	Corea del Sur	Respirology. 2008;13(3):365-71
PEREIRA (82)	2007	Brasil; adultos 20-86 años	J Bras Pneumol. 2007;33(4):397-406
FACCHINI (81)	2007	Kazajistán; 7-18 años	Ann Hum Biol. 2007;34(5):519-34
PICCIONI (80)	2007	Italia	Respir Res. 2007 22;8:14
MEMON (79)	2007	Pakistán; 15-65 años	J Pak Med Assoc. 2007;57(4):193-5
PÉREZ-PADILLA (78)	2006	América Latina; 40-90 años	Arch Bronconeumol. 2006;42(7):317-25
IP (77)	2006	China; Hong Kong 18-80 años	Chest. 2006;129(2):384-92
JOHANNESEN (76)	2006	Noruega, 26-82 años	Am J Respir Crit Care Med 2006; 173:1316-1325
FALASCHETTI (75)	2004	Europa	Eur Respir J 2004; 23: 456–463
FULAMBARKER (74)	2004	USA; indios asiáticos	Chest. 2004;126(4):1225-33
TRABELSI (73)	2004	Túnez; niños 6-16 años	Respiration. 2004;71(5):511-8
AL-RIYAMI (72)	2004	Omán; 6-19 años	Respirology. 2004;9(3):387-91
GARCÍA-RÍO (3)	2004	Europa; 65-85 años	Eur Respir J. 2004;24(3):397-405
KOTANIEMI (71)	2004	Finlandia; adultos 21-70 años	Int J Circumpolar Health. 2004;63(2):129-39
DEJSOMRITRUTAI (70)	2002	Tailandia	Respirology 2002; 7: 123–127
LANGHAMMER (64)	2001	Noruega, 26-82 años	Eur Respir J 2001; 18: 770–779
MILIVOJEVIC-POLEKSIC (69)	2001	Islas Pacíficas	Respirology 2001; 6: 247–253
MARION (68)	2001	USA; Indios Americanos	Chest 2001; 120: 489–495
KIVASTIK (67)	2001	Estonia; niños escolares	Clin Physiol 2001; 21: 490–497
MANZKE (66)	2001	Alemania; niños saños de 6-16 años de un hospital	Eur J Pediatr 2001; 160: 300–306
PEREZ-PADILLA (65)	2001	Mexico; trabajadores mexicanos	Salud Publica Mex 2001; 43: 113–121 (Spanish)
LANGHAMMER (64)	2001	Noruega, 18-26 años	Eur Respir J (2001); 18: 770–779.
PISTELLI (63)	2000	Italia	Am J Respir Crit Care Med 2000; 161: 899–905

CRITERIO DE OBSTRUCCIÓN AL FLUJO AÉREO EN LA ESPIROMETRÍA FORZADA.

VIJAYAN (62)	2000	India; niños indios del sur	Indian J Chest Dis Allied Sci 2000; 42: 147–156
BALTOPOULOS (61)	2000	Grecia; adultos ancianos	Lung 2000; 178: 201–212
IP (60)	2000	China; niños y adolescentes de Hong Kong	Am J Respir Crit Care Med 2000; 162: 424–429
DEJSOMRITRUTAI (59)	2000	Tailandia	J Med Assoc Thai 2000; 83: 457–466
QUADRELLI (58)	1999	Italia	Respir Med 1999; 93: 523–535
MORATO RODRIGUEZ (57)	1999	España; niños de País Vasco	An Esp Pediatr 1999; 51: 17–21 (Spanish)
CRAPO (56)	1999	Comparación entre mongoles y caucásicos	Eur Respir J 1999; 13: 606–609
HANKINSON (143)	1999	USA: 8–80 años (NHANES III)	Am J Respir Crit Care Med 1999; 159: 179–187
BAUR (54)	1999	Alemania	Int Arch Occup Environ Health 1999; 72: 69–83
MCDONNELL (53)	1998	USA; adultos ancianos	Respir Med 1998; 92: 914–921
MARTIN (52)	1998	Canada; Quebec	Rev Mal Respir 1998; 15: 781–788 (French)
CASTELLSAGUÉ (2)	1998	ECRHS; población europea	Respir Med 1998; 92: 401–407
ROCA (51)	1998	ECRHS	Eur Respir J 1998; 11: 1354–1362
PAN (50)	1997	China; Taiwán	Chin J Physiol 1997; 40: 165–174
RAJKAPPOR (49)	1997	India; niños escolares	Indian J Chest Dis Allied Sci 1997; 39: 97–105
LUTTMANN (48)	1997	Alemania; 7–18 años	Pneumologie 1997; 51: 47–54 (German)
CHIN (47)	1997	Singapur; adultos	Respirology 1997; 2: 143–149
OYARZUN (46)	1996	Chile	Rev Med Chil 1996; 124: 1365–1367 (Spanish)
GUTIERREZ (45)	1996	Chile; edad pediátrica	Rev Med Chil 1996; 124: 1295–1306 (Spanish)
ENRIGHT (37)	1996	USA; ancianos de raza negra	Chest 1996; 110: 1416–1424
LOUW (43)	1996	Sudáfrica; hombres	S Afr Med J 1996; 86: 814–819
PARMA (42)	1996	Italia, varones entre 7–18 años	Eur J Epidemiol 1996; 12: 263–277
GIRI (41)	1996	Bután	J Assoc Physicians India 1996; 44: 320–322
BRÄNDLI (40)	1996	Suiza, adultos	Thorax 1996; 51: 277–283
SHARP (39)	1996	Pacientes japoneses americanos de 71-90 años	Am J Respir Crit Care Med 1996; 153: 805–811
QUINTERO (38)	1996	Nicaragua; hombres trabajadores sanos	Am J Ind Med 1996; 29: 41–48

ENRIGHT (37)	1995	USA; Minnesota 65-85 años	Chest 1995; 108: 663–669
SIROTKOVIC (36)	1995	Croacia; niños	Monaldi Arch Chest Dis 1995; 50: 258–263
GORE (35)	1995	Australia	Eur Respir J 1995; 8: 773–782
QUANJER (34)	1995	Europa; niños y adolescentes	Pediatr Pulmonol 1995; 19: 135–142
TABKA (33)	1995	Túnez, 18-70 años	Tunis Med 1995;73:125-31
DUFETEL (32)	1995	Togo; niños y adolescentes negros	Rev Mal Respir 1995; 12: 135–143 (French)
FULTON (31)	1995	USA; mujeres afro-americanos adolescentes	Pediatr Pulmonol 1995; 20: 225–233
QUANJER (20)	1993	Europa, 18-70 años	Eur Respir J 1993; 6: Suppl. 16, 5-40
WANG (27)	1993	USA, 6-18 años	Pediatr Pulmonol 1993; 15: 75-88
ROSENTHAL (28)	1993	ESA; niños 4-19 años	Thorax 1993; 48: 794–802
QUANJER (30)	1989	Europa; <18 años	Eur Respir J 1989; 1: Suppl. 4, 184S-261S
CASAN (1)	1983	España: niños <20 años	Bull Eur Physiopathol Respir, 1983; 19:567-9
ZAPLETAL (29)	1969	Europa, 6-17 años	J Appl Physiol. 1969;26(3):308-16

*Tabla 2. Ecuaciones de referencia publicadas hasta el año 2020 para las espirometrías forzadas, ordenados por orden cronológico (1–4,20,27–143).*

Una vez seleccionadas las ecuaciones de referencia que mejor se ajustan al paciente que está realizando la espirometría, pueden producirse 4 situaciones:

- Espirometría forzada normal: cuando los valores son superiores al límite inferior de la normalidad (LIN) del intervalo de confianza (IC), siendo este el 80% en FVC, FEV<sub>1</sub>, VC y 70% el cociente FEV<sub>1</sub>/FVC. Esta consideración se debe tener en cuenta sólo en sujetos menores de 65 años y tallas no extremas (9).
- Alteración ventilatoria obstructiva: se define como alteración obstructiva cuando existe una relación FEV<sub>1</sub>/FVC por debajo de la normalidad, que en la población adulta se ha definido clásicamente al presentar un valor inferior al 70%; sin embargo, este criterio es poco preciso y en pacientes jóvenes pueden darse falsos negativos y en pacientes ancianos falsos positivos, por lo que las últimas guías de interpretación recomiendan el uso del LIN (9,145) y, más recientemente, se aboga por el uso del valor Z-Score (4,9). La obstrucción provoca una disminución de los flujos a volúmenes bajos

de manera desproporcionada, y la curva flujo-volumen presenta una forma cóncava. Puede darse la situación de que disminuye el FEV<sub>1</sub> y FVC de forma concomitante y la relación de ambos es casi normal o ligeramente por encima de la normalidad. Este patrón (con una curva flujo-volumen con morfología cóncava) puede reflejar 2 situaciones: incapacidad del paciente para inhalar o exhalar completamente o colapso de las pequeñas vías aéreas en las fases iniciales de la espiración. En esta situación es útil sustituir la relación FEV<sub>1</sub>/FVC por el cociente de Tiffeneau (FEV<sub>1</sub>/VC lenta) y se objetivará una relación disminuida (146–152). En la población pediátrica, el consenso para definir la presencia de obstrucción es menor. Así la GEMA define obstrucción si el cociente FEV<sub>1</sub>/FVC es menor del intervalo 90-85%, mientras que la GINA la define si es menor del 90% (5,6).

- Alteración ventilatoria “no obstructiva”: se define como una FVC reducida con una relación FEV<sub>1</sub>/FVC por encima de la normalidad (> 70% o >LIN) o incluso del valor medio de referencia. Este tipo de situaciones, con una morfología de la curva flujo-volumen convexa, nos debe hacer sospechar un trastorno restrictivo que deberá ser confirmado por prueba de volúmenes pulmonares (153).

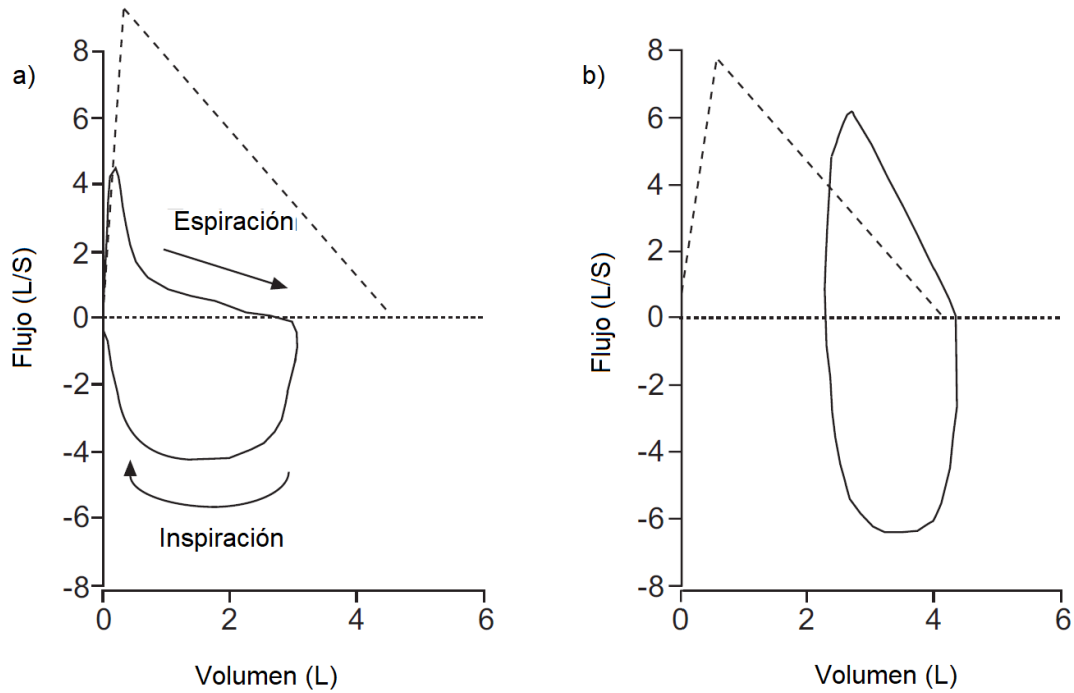


Figura 3. Morfología de los diferentes patrones de disfunción ventilatoria: a) Patrón obstructivo; b) Patrón restrictivo (145).

En el caso de que exista un patrón obstructivo, se debe realizar una gradación de la obstrucción (Tabla 4). Se ha objetivado que el valor del FEV<sub>1</sub> está relacionado con el riesgo de mortalidad por cualquier causa y con la gravedad de los síntomas respiratorios asociados a la EPOC (154–156).

Gravedad	Nivel de FEV <sub>1</sub> (porcentaje sobre el predicho)
Leve	>70%
Moderado	60 - 69%
Moderado-grave	50 - 59%
Grave	35 - 49%
Muy grave	<35%

Tabla 3. Gradación de la gravedad de las espirometrías forzadas (9,145).

Por último, la visualización de la morfología flujo-volumen (además de objetivar alteraciones ventilatorias obstructivas y hacernos sospechar alteraciones restrictivas) pueden indicarnos la presencia de obstrucciones de la vía aérea superior (VAS) (Figura 4). Así la presencia de una meseta en el flujo

inspiratorio sugiere obstrucción variable extratorácica de la VAS, mientras que una meseta en la curva espiratoria sugiere una obstrucción variable intratorácica, y la presencia de una meseta en ambas ramas (inspiratorias y espiratorias) sugiere una obstrucción fija de la VAS. Todas estas alteraciones pueden ir acompañadas de unos valores de FEV<sub>1</sub> y FVC normales (145,157).

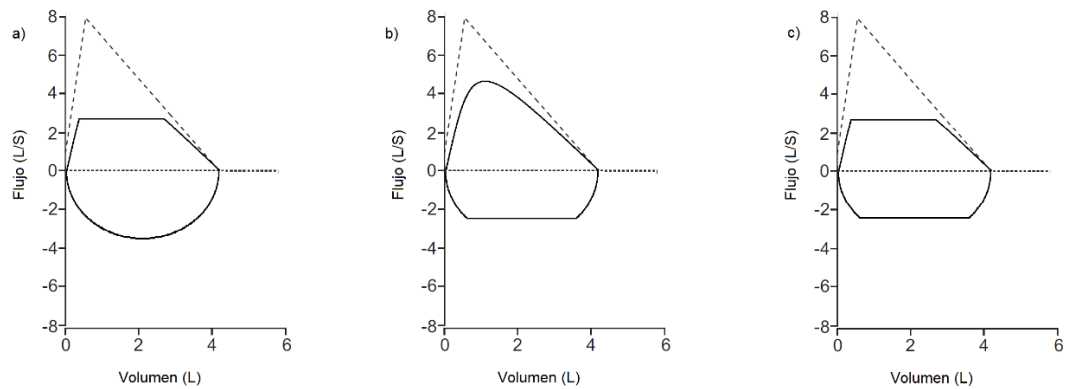


Figura 4. Alteraciones de la vía aérea superior: a) obstrucción variable intratorácica; b) obstrucción variable extratorácica; c) obstrucción fija (9,145).



### 3.2. ECUACIONES DE REFERENCIA.

#### 3.2.1. ECUACIONES RECOMENDADAS POR LA ATS/ERS PREVIAS A LA PUBLICACIÓN DE LAS ECUACIONES DE LA *GLOBAL LUNG FUNCTION INITIATIVE* (GLI).

A nivel internacional, las sociedades científicas de la *European Respiratory Society* (ERS) y *American Thoracic Society* (ATS) realizaron una serie de trabajos en equipo durante el año 2005 que concluyeron en una serie de publicaciones en referencia a la estandarización de las pruebas de función pulmonar (145). En lo relativo a la interpretación de las pruebas de función pulmonar se recomendaban ecuaciones en función del área geográfica y la edad del sujeto. Las ecuaciones recomendadas entonces fueron: en los EE.UU. en la población menor de 8 años las ecuaciones de Wang et al. (27) y los sujetos con un rango de edad desde los 8 hasta los 80 años las ecuaciones derivadas de la *National Health and Nutrition Examination Survey* (NHANES) III publicadas por Hankinson et al. (55); en Europa, se recomendaban las ecuaciones de referencia publicadas en la declaración de ERS de 1993 (20) que se utilizaban para personas con un rango de edad de 18-70 años, con un rango de altura de 155-195 cm en hombres, y 145-180 cm en mujeres, y las de Quanjer et al. (34) en edades pediátricas. No se recomendaba la extrapolación de las fórmulas a aquellas personas cuyos datos antropométricos superasen el rango recomendado.

Los parámetros de función pulmonar en las ecuaciones de Wang (Tablas 5-8) se calculan con la siguiente fórmula:

$$\text{Ln}(\text{PF}) = \alpha + \beta \text{ln}(T)$$

donde PF es FEV<sub>1</sub> (L), FVC (L), FEV<sub>1</sub>/FVC o FEF<sub>25-75%</sub> (L/s) en función del parámetro a estudiar y T es altura en metros.

Los valores  $\alpha$  y  $\beta$  se obtienen de las siguientes tablas.

Niños blancos de 6-18 años								
Edad	LnFVC		LnFEV <sub>1</sub>		LnFEV <sub>1</sub> /FVC		LnFEF <sub>25-75%</sub>	
	$\alpha$	$\beta$	$\alpha$	$\beta$	A	$\beta$	$\alpha$	$\beta$
6	-0,024	2,470	-0,109	2,252	-0,078	-0,248	-	-
7	-0,018	2,489	-0,104	2,270	-0,086	-0,220	-	-
8	0,005	2,443	-0,089	2,257	-0,091	-0,199	0,264	1,505
9	0,017	2,426	-0,063	2,197	-0,086	-0,206	0,308	1,443
10	0,030	2,407	-0,057	2,212	-0,081	-0,209	0,290	1,557
11	0,009	2,468	-0,093	2,324	-0,101	-0,147	0,242	1,738
12	-0,061	2,649	-0,161	2,512	-0,101	-0,133	0,165	1,982
13	-0,175	2,924	-0,292	2,843	-0,116	-0,085	0,007	2,396
14	-0,219	3,060	-0,329	2,983	-0,106	-0,087	0,014	2,483
15	-0,079	2,859	-0,141	2,709	-0,060	-0,155	0,241	2,163
16	0,104	2,591	0,062	2,409	-0,045	-0,178	0,503	1,764
17	0,253	2,374	0,262	2,099	0,008	-0,272	0,762	1,368
18	0,296	2,316	0,251	2,129	-0,054	-0,170	0,678	1,528
MSE	0,0121		0,0129		0,0044		0,0502	
LIN	83,00%		82,50%		89,0%		67,90%	

Tabla 4. MSE: desviación estándar. LIN, definido como el porcentaje que corresponde al percentil 5 (27).

Niñas blancas de 6-18 años								
Edad	LnFVC		LnFEV <sub>1</sub>		LnFEV <sub>1</sub> /FVC		LnFEF <sub>25-75%</sub>	
	$\alpha$	$\beta$	$\alpha$	$\beta$	A	$\beta$	$\alpha$	$\beta$
6	-0,013	2,007	-0,109	1,949	-0,097	-0,055	-	-
7	-0,062	2,385	-0,144	2,243	-0,084	-0,132	-	-
8	-0,055	2,381	-0,137	2,239	-0,079	-0,152	0,247	1,668
9	-0,039	2,351	-0,123	2,222	-0,084	-0,128	0,254	1,71
10	-0,068	2,458	-0,161	2,364	-0,092	-0,097	0,195	1,933
11	-0,12	2,617	-0,223	2,558	-0,102	-0,061	0,161	2,091
12	-0,174	2,776	-0,264	2,709	-0,09	-0,067	0,185	2,12
13	-0,061	2,576	-0,153	2,535	-0,093	-0,04	0,294	1,976
14	0,139	2,208	0,046	2,178	-0,096	-0,026	0,45	1,711
15	0,21	2,099	0,148	2,008	-0,062	-0,093	0,581	1,486
16	0,226	2,097	0,181	1,972	-0,048	-0,12	0,654	1,366
17	0,214	2,146	0,176	1,992	-0,038	-0,154	0,688	1,29
18	0,195	2,179	0,152	2,031	-0,069	-0,096	0,52	1,62
MSE	0,0131		0,0132		0,004		0,0504	
LIN	82,20%		82,30%		89,50%		67,90%	

Tabla 5. MSE: desviación estándar. LIN, definido como el porcentaje que corresponde al percentil 5 (27).

Niños negros de 6-18 años								
Edad	LnFVC		LnFEV <sub>1</sub>		LnFEV <sub>1</sub> /FVC		LnFEF <sub>25-75%</sub>	
	$\alpha$	$\beta$	$\alpha$	$\beta$	$\alpha$	$\beta$	$\alpha$	$\beta$
6	-0,088	1,961	-0,166	1,723	-0,091	-0,152	-	-
7	-0,04	2,04	-0,122	1,846	-0,091	-0,153	-	-
8	-0,094	2,323	-0,225	2,271	-0,118	-0,104	0,097	1,544
9	-0,074	2,308	-0,142	2,059	-0,079	-0,218	0,255	1,248
10	-0,11	2,417	-0,157	2,117	-0,047	-0,303	0,23	1,428
11	-0,138	2,453	-0,176	2,166	-0,048	-0,263	0,256	1,438
12	-0,224	2,71	-0,307	2,548	-0,084	-0,162	0,085	1,936
13	-0,342	2,975	-0,486	2,962	-0,141	-0,018	-0,121	2,476
14	-0,337	3,035	-0,472	3,01	-0,123	-0,05	-0,115	2,536
15	-0,226	2,889	-0,318	2,789	-0,07	-0,14	0,17	2,12
16	0,058	2,425	0,074	2,14	0,018	-0,289	0,663	1,299
17	0,148	2,31	0,053	2,223	-0,095	-0,087	0,505	1,618
18	0,152	2,341	0,13	2,121	-0,041	-0,19	0,859	1,053
MSE	0,015		0,0157		0,0047		0,0625	
LIN	81,90%		81,20%		89%		66,80%	

Tabla 6. MSE: desviación estándar. LIN, definido como el porcentaje que corresponde al percentil 5 (27).

Niñas negras de 6-18 años								
Edad	LnFVC		LnFEV <sub>1</sub>		LnFEV <sub>1</sub> /FVC		LnFEF <sub>25-75%</sub>	
	$\alpha$	$\beta$	$\alpha$	$\beta$	$\alpha$	$\beta$	$\alpha$	$\beta$
6	-0,172	2,117	-0,288	2,182	-0,109	0,059	-	-
7	-0,135	2,132	-0,25	2,158	-0,104	-0,03	-	-
8	-0,176	2,362	-0,276	2,295	-0,103	-0,066	-0,283	2,99
9	-0,2	2,452	-0,294	2,33	-0,097	-0,104	0,025	2,062
10	-0,23	2,571	-0,344	2,507	-0,12	-0,043	0,051	2,028
11	-0,204	2,526	-0,308	2,46	-0,089	-0,105	0,078	2,006
12	-0,107	2,342	-0,219	2,312	-0,115	-0,021	0,225	1,804
13	-0,042	2,294	-0,117	2,196	-0,051	-0,148	0,418	1,504
14	0,105	2,021	0,041	1,92	-0,063	-0,103	0,574	1,257
15	0,253	1,787	0,203	1,662	-0,043	-0,139	0,599	1,281
16	0,111	2,098	0,129	1,824	-0,022	-0,188	0,653	1,175
17	0,205	1,93	0,273	1,547	0,048	-0,342	0,713	1,067
18	-0,042	2,423	-0,084	2,259	-0,197	0,145	-0,209	2,896
MSE	0,016		0,0166		0,0038		0,0621	
LIN	81,30%		81,00%		90%		67,00%	

Tabla 7. MSE: desviación estándar. LIN, definido como el porcentaje que corresponde al percentil 5 (27).

En las ecuaciones de Hankinson (Tablas 9 y 10) los parámetros de función pulmonar se calculan en base a la siguiente fórmula:

$$\text{Parámetro de función pulmonar} = b_0 + b_1 * \text{edad} + b_2 * \text{edad}^2 + b_3 * \text{talla}^2$$

Hankinson (18 – 80 años)						
Sujetos masculinos						
Parámetro	B <sub>0</sub>	B <sub>1</sub>	B <sub>2</sub>	B <sub>3</sub> Ht <sub>PRD</sub>	B <sub>3</sub> Ht <sub>LIN</sub>	R <sup>2</sup>
<b>Caucásicos &lt;20 años</b>						
FEV <sub>1</sub>	-0,7453	-0,04106	0,004477	0,00014098	0,00011607	0,8510
FEV <sub>6</sub>	-0,3119	-0,18612	0,009717	0,00018188	0,00015323	0,8692
FVC	-0,2584	-0,20415	0,010133	0,00018642	0,00015695	0,8668
PEF	-0,5962	-0,12357	0,013135	0,00024962	0,00017635	0,7808
FEF <sub>25-75</sub>	- 1,0863	0,13939		0,00010345	0,00005294	0,5601
<b>Caucásicos ≥20 años</b>						
FEV <sub>1</sub>	0,5536	-0,01303	-0,000172	0,00014098	0,00011607	0,8510
FEV <sub>6</sub>	0,1102	-0,00842	-0,000223	0,00018188	0,00015323	0,8692
FVC	-0,1933	0,00064	-0,000269	0,00018642	0,00015695	0,8668
PEF	1,0523	0,08272	-0,001301	0,00024962	0,00017635	0,7808
FEF <sub>25-75</sub>	2,7006	-0,04995		0,00010345	0,00005294	0,5601
<b>Afro - americanos &lt;20 años</b>						
FEV <sub>1</sub>	-0,7048	-0,05711	0,004316	0,00013194	0,00010561	0,8080
FEV <sub>6</sub>	-0,5525	-0,14107	0,007241	0,00016429	0,00013499	0,8297
FVC	-0,4971	-0,15497	0,007701	0,00016643	0,00013670	0,8303
PEF	-0,2684	-0,28016	0,018202	0,00027333	0,00018938	0,7299
FEF <sub>25-75</sub>	-1,1627	0,12314		0,00010461	0,00004819	0,4724
<b>Afro - americanos ≥20 años</b>						
FEV <sub>1</sub>	0,3411	-0,02309		0,00013194	0,00010561	0,8080
FEV <sub>6</sub>	-0,0547	-0,02114		0,00016429	0,00013499	0,8297
FVC	-0,1517	-0,01821		0,00016643	0,00018938	0,7299
PEF	2,2257	-0,04082		0,00027333	0,00018938	0,7299
FEF <sub>25-75</sub>	2,1477	-0,04238		0,00010461	0,00004819	0,4724
<b>Mexicanos - americanos &lt;20 años</b>						
FEV <sub>1</sub>	-0,8218	-0,04248	0,004291	0,00015104	0,00012670	0,8536
FEV <sub>6</sub>	-0,6646	-0,11270	0,007306	0,00017840	0,00015029	0,8657
FVC	-0,7571	-0,09520	0,006619	0,00017823	0,00014947	0,8641
PEF	-0,9537	-0,19602	0,014497	0,00030243	0,00021833	0,7530
FEF <sub>25-75</sub>	-1,3592	0,10529		0,00014473	0,00009020	0,5482
<b>Mexicanos - americanos ≥20 años</b>						
FEV <sub>1</sub>	0,6306	-0,02928		0,00015104	0,00012670	0,8536

FEV <sub>6</sub>	0,5757	-0,02860		0,00017840	0,00015029	0,8657
FVC	0,2376	-0,00891	-0,000182	0,00017823	0,00014947	0,8641
PEF	0,0870	0,06580	-0,001195	0,00030243	0,00021833	0,7530
FEF <sub>25-75</sub>	1,7503	-0,05018		0,00014473	0,00009020	0,5482

Tabla 8. Sexo masculino (55).

Hankinson (18 – 80 años)						
Sujetos femeninos						
Parámetro	B <sub>0</sub>	B <sub>1</sub>	B <sub>2</sub>	B <sub>3</sub> Ht <sub>PRD</sub>	B <sub>3</sub> Ht <sub>LIN</sub>	R <sup>2</sup>
<b>Caucásicos &lt;18 años</b>						
FEV <sub>1</sub>	-0,8170	0,006537		0,00011496	0,00009283	0,7494
FEV <sub>6</sub>	-1,1925	0,06544		0,00014395	0,00011827	0,7457
FVC	-1,2082	0,05916		0,00014815	0,00012198	0,7344
PEF	-3,6181	0,60644	-0,016846	0,00018623	0,00012148	0,5559
FEF <sub>25-75</sub>	-2,5284	0,52490	-0,015309	0,00006982	0,00002302	0,5005
<b>Caucásicos ≥18 años</b>						
FEV <sub>1</sub>	0,4333	-0,00361	-0,000194	0,00011496	0,00009283	0,7494
FEV <sub>6</sub>	-0,1373	0,01317	-0,000352	0,00014395	0,00011827	0,7457
FVC	-0,3560	0,01870	-0,000382	0,00014815	0,00012198	0,7344
PEF	0,9267	0,06929	-0,001031	0,00018623	0,00012148	0,5559
FEF <sub>25-75</sub>	2,3670	-0,01904	-0,000200	0,00006982	0,00002302	0,5005
<b>Afro - americanos &lt;18 años</b>						
FEV <sub>1</sub>	-0,9630	0,05799		0,00010846	0,00008546	0,6687
FEV <sub>6</sub>	-0,6370	-0,04243	0,003508	0,00013497	0,00010848	0,6615
FVC	-0,6166	-0,04687		0,00013606	0,00010916	0,6536
PEF	-1,2398	0,16375		0,00019746	0,00012160	0,4736
FEF <sub>25-75</sub>	-2,5379	0,43755	-0,012154	0,00008572	0,00003380	0,3787
<b>Afro - americanos ≥18 años</b>						
FEV <sub>1</sub>	0,3433	-0,01283	-0,000097	0,00010846	0,00008546	0,6687
FEV <sub>6</sub>	-0,1981	0,00047	-0,000230	0,00013497	0,00010848	0,6615
FVC	-0,3039	0,00536	-0,000265	0,00013606	0,00010916	0,6536
PEF	1,3597	0,03458	-0,000847	0,00019746	0,00012160	0,4736
FEF <sub>25-75</sub>	2,0828	-0,03793		0,00008572	0,00003380	0,3787
<b>Mexicanos - americanos &lt;18 años</b>						
FEV <sub>1</sub>	-0,9641	0,06490		0,00012154	0,00009890	0,7268
FEV <sub>6</sub>	-1,2410	0,07625		0,00014106	0,00011480	0,7208
FVC	-1,2507	0,07501		0,00014246	0,00011570	0,7103
PEF	-3,2549	0,47495	-0,013193	0,00022203	0,00014611	0,4669
FEF <sub>25-75</sub>	-2,1825	0,42451	-0,012415	0,00009610	0,00004594	0,4305
<b>Mexicanos - americanos ≥18 años</b>						
FEV <sub>1</sub>	0,4529	-0,01178	-0,000113	0,00012154	0,00009890	0,7268
FEV <sub>6</sub>	0,2033	0,00020	-0,000232	0,00014106	0,00011480	0,7208

FVC	0,1210	0,00307	-0,000237	0,00014246	0,00011570	0,7103
PEF	0,2401	0,06174	-0,001023	0,00022203	0,00014611	0,4669
FEF <sub>25-75</sub>	1,7456	-0,01195	-0,000291	0,00009610	0,00004594	0,4305

Tabla 9. Sexo femenino (55).

Para el cálculo del LIN se sustituye el coeficiente  $H_{PRD}$  por el coeficiente  $H_{LIN}$ .

El cociente de  $FEV_1/FEV_6$  y  $FEV_1/FVC$  se calcula con la siguiente ecuación:

$$\text{Parámetro de función pulmonar} = b_0 + b_1 * \text{edad}$$

De la misma manera, para el cálculo del LIN, se sustituye el coeficiente “ $Intercept_{PRD}$ ” por el coeficiente “ $Intercept_{LIN}$ ”.

Hankinson (18 – 80 años)				
Sujetos varones				
Parámetro	B <sub>0</sub> “ $Intercept_{PRD}$ ”	B <sub>1</sub>	B <sub>0</sub> “ $Intercept_{LIN}$ ”	R <sup>2</sup>
<b>Caucásicos</b>				
FEV <sub>1</sub> /FEV <sub>6</sub> (%)	87,340	-0,1382	78,372	0,2151
FEV <sub>1</sub> /FVC (%)	88,066	-0,2066	78,388	0,3448
<b>Afro-americanos</b>				
FEV <sub>1</sub> /FEV <sub>6</sub> (%)	88,841	-0,1305	79,979	0,0937
FEV <sub>1</sub> /FVC (%)	89,239	-0,1828	78,822	0,1538
<b>Mexicano-americanos</b>				
FEV <sub>1</sub> /FEV <sub>6</sub> (%)	89,388	-0,1534	80,810	0,1711
FEV <sub>1</sub> /FVC (%)	90,024	-0,2186	80,925	0,2713
<b>Caucásicos</b>				
FEV <sub>1</sub> /FEV <sub>6</sub> (%)	90,107	-0,1563	81,307	0,3048
FEV <sub>1</sub> /FVC (%)	90,809	-0,2125	81,015	0,3955
<b>Afro-americanos</b>				
FEV <sub>1</sub> /FEV <sub>6</sub> (%)	91,229	-0,1558	81,396	0,1693
FEV <sub>1</sub> /FVC (%)	91,655	-0,2039	80,978	0,2284
<b>Mexicano-americanos</b>				
FEV <sub>1</sub> /FEV <sub>6</sub> (%)	91,664	-0,1670	83,034	0,2449
FEV <sub>1</sub> /FVC (%)	92,360	-0,2248	83,044	0,3352

Tabla 10. Datos para el cálculo de  $FEV_1/FEV_6$  y  $FEV_1/FVC$  (55).

Para la edad pediátrica en Europa se recomendaba elegir las ecuaciones en función del sexo, la edad, etnia, clase social, localización geográfica, etc. Las más utilizadas fueron las ecuaciones de Zapletal (para un rango de edad de 7 – 18 años, con un rango de estatura entre 115 – 180 cm), Polgar, Quanjer, Knudson y Rosenthal (Tablas 12 – 14) (28,29,34,158,159). Para la edad adulta se recomendaban las ecuaciones publicadas por Quanjer et al. en la declaración de la ERS del año 1993 (20).

Sexo	Parámetro	Ecuación	SEE
<b>Zapletal (6 – 17 años, 115 – 180 cm)</b>			
<b>M</b>	FVC (l)	$-2,9236 + 2,936 \log T$	0,0312
	FEV <sub>1</sub> (l)	$-2,86521 + 2,87294 \log T$	0,0380
	PEF (l s <sup>-1</sup> )	$-4,37221 + 2,34275 \log T$	0,0717
	FEV <sub>1</sub> /FVC (%)	84,47	4,45
	FEF <sub>25-75%</sub> (l s <sup>-1</sup> )	$-4,66511 + 2,35880 \log T$	0,0746
<b>F</b>	FVC (l)	$-2,7040 + 2,8181 \log T$	0,0447
	FEV <sub>1</sub> (l)	$-2,60565 + 2,74136 \log T$	0,0483
	PEF (l s <sup>-1</sup> )	$-4,37221 + 2,34275 \log T$	0,0717
	FEV <sub>1</sub> /FVC (%)	84,47	4,45
	FEF <sub>25-75%</sub> (l s <sup>-1</sup> )	$-4,66511 + 2,35880 \log T$	0,0746

Tabla 11. Ecuaciones de Zapletal et al. indicadas para el rango de edad de 7-18 años. T: altura en cm. E: edad en años. SEE: desviación estándar (29).

Sexo	Parámetro	Ecuación	SEE
<b>Knudson (6 – 12 años)</b>			
<b>M</b> <b>112 – 155 cm</b>	FVC (ml)	$-3376 + 40,9 T$	350
	FEV <sub>1</sub> (ml)	$- 2814 + 34,8 T$	273
	PEF (l s <sup>-1</sup> )		
	FEV <sub>1</sub> /FVC (%)	$100,439 - 0,0813 T$	6,575
	FEF <sub>25-75%</sub> (l s <sup>-1</sup> )	$- 2,3197 + 0,0338 T$	0,626
<b>F</b> <b>107 – 147 cm</b>	FVC (ml)	$-3749 + 43,0 T$	373
	FEV <sub>1</sub> (ml)	$- 2758 + 33,6 T$	270
	PEF (l s <sup>-1</sup> )		
	FEV <sub>1</sub> /FVC (%)	$109,97 - 0,1909 T + 0,6655 E$	7,839
	FEF <sub>25-75%</sub> (l s <sup>-1</sup> )	$-0,8119 + 0,0220 T$	0,657
<b>Knudson</b>			
<b>M</b> <b>12 – 20 años</b>	FVC (ml)	$-6887 + 50,9 T + 73,9 E$	471
	FEV <sub>1</sub> (ml)	$- 6118 + 51,9 T$	446
	PEF (l s <sup>-1</sup> )		

<b>140 – 193 cm</b>	FEV <sub>1</sub> /FVC (%)	100,439 – 0,0813 T	6,575
	FEF <sub>25-75%</sub> (l s <sup>-1</sup> )	- 6,1990 + 0,0539 T + 0,0749 E	0,986
<b>F</b> <b>12 – 25 años</b> <b>132 – 193 cm</b>	FVC (l)	- 4447 + 41,6 T + 69,9 E	497
	FEV <sub>1</sub> (ml)	- 3762 + 35,1 T + 6,94 E	422
	PEF (ml s <sup>-1</sup> )		
	FEV <sub>1</sub> /FVC (%)	109,97 – 0,1909 T + 0,6655 E	7,839
	FEF <sub>25-75%</sub> (l s <sup>-1</sup> )	-2,9007 + 0,0279 T + 0,1275 E	0,865

Tabla 12. Ecuaciones de Knudson et al. para el rango de edad de 6-25 años. T: altura en cm. E: edad en años. SEE: desviación estándar (159).

Sexo	Parámetro	Ecuación	SEE
<b>Quanjer (18 – 70 años) *</b>			
<b>M</b>	FVC (l)	5.76T - 0.028E - 4.34	0,61
	FEV <sub>1</sub> (l)	4.30T - 0.029E - 2.49	0,51
	PEF (l s <sup>-1</sup> )	6.14T - 0.043E + 0.15	1,21
	FEV <sub>1</sub> /FVC (%)	-0,18E + 87.21	7,17
	FEF <sub>25-75%</sub> (l s <sup>-1</sup> )	1.94T - 0.043E + 2.70	1,04
<b>F</b>	FVC (l)	4.43T - 0.026E - 2.89	0,43
	FEV <sub>1</sub> (l)	3.95T - 0.025E - 2.60	0,38
	PEF (l s <sup>-1</sup> )	5.50T - 0.030E - 1.11	0,90
	FEV <sub>1</sub> /FVC (%)	- 0.19E + 89.10	6,51
	FEF <sub>25-75%</sub> (l s <sup>-1</sup> )	1.25T - 0.034E + 2.92	0,85

Tabla 13. Ecuaciones de Quanjer et al. para el rango de edad de 18-70 años. T: altura en cm. E: edad en años. SEE: desviación estándar. \*: entre los 18-25 años, sustituir la edad por 25 años (20).

No se realizaron recomendaciones de las ecuaciones a utilizar para los sujetos de >80 años en EE.UU., ni para sujetos >70 años en Europa. Tampoco se recomendaba extrapolar las ecuaciones a sujetos que superasen dichas edades.

### 3.2.2. ECUACIONES RECOMENDADAS POR LA SEPAR.

En el año 2013 la Sociedad Española de Patología del Aparato Respiratorio (SEPAR) publicó la última normativa sobre las espirometrías (9). En dicha normativa recomiendan utilizar diferentes ecuaciones en función de la edad del sujeto al que se le realiza una espirometría forzada (Tabla 15), así para los sujetos de edad inferior a 20 años recomiendan las ecuaciones publicadas por Casan et al. (rango 6-20 años), para los adultos las ecuaciones de Roca et



al. (rango 20-65 años) y para los ancianos los de García-Río et al. (rango de 65-85 años); se recomienda usar estas ecuaciones sólo en sujetos de raza caucásica (1-3).

Sexo	Parámetro	Ecuación	r	SEE
<b>Casan (6 – 20 años)</b>				
<b>M</b>	FVC (l)	$0,02800 T + 0,03451 P + 0,05728 E - 3,21$	0,947	0,443
	FEV <sub>1</sub> (l)	$0,02483 T + 0,02266 P + 0,07148 E - 2,91$	0,945	0,378
	PEF (l s <sup>-1</sup> )	$0,075 T + 0,275 E - 9,06$	0,907	1,073
	FEV <sub>1</sub> /FVC (%)			
	FEF <sub>25-75%</sub> (l s <sup>-1</sup> )	$0,038 T + 0,140 E - 4,33$	0,832	0,796
<b>F</b>	FVC (l)	$0,03049 T + 0,02220 P + 0,03550 E - 3,04$	0,935	0,313
	FEV <sub>1</sub> (l)	$0,02483 T + 0,02266 P + 0,07148 E - 2,91$	0,945	0,378
	PEF (l s <sup>-1</sup> )	$0,073 T + 0,134 E - 7,57$	0,879	0,831
	FEV <sub>1</sub> /FVC (%)			
	FEF <sub>25-75%</sub> (l s <sup>-1</sup> )	$0,046 T + 0,051 E - 4,30$	0,789	0,651
<b>Roca (20 – 65 años)</b>				
<b>M</b>	FVC (l)	$0,0678 T - 0,0147 E - 6,0548$	0,72	0,53
	FEV <sub>1</sub> (l)	$0,0514 T - 0,0216 E - 3,9548$	0,75	0,451
	PEF (l s <sup>-1</sup> )	$0,0945 T - 0,0209 E - 5,7732$	0,47	1,47
	FEV <sub>1</sub> /FVC (%)	$-0,1902 E + 85,58$	0,4	5,36
	FEF <sub>25-75%</sub> (l s <sup>-1</sup> )	$0,0392 T - 0,043 E - 1,1574$	0,55	1,0
<b>F</b>	FVC (l)	$0,0454 T - 0,0211 E - 2,8253$	0,75	0,403
	FEV <sub>1</sub> (l)	$0,0326 T - 0,0253 E - 1,2864$	0,82	0,315
	PEF (l s <sup>-1</sup> )	$0,0448 T - 0,0304 E + 0,3496$	0,47	1,04
	FEV <sub>1</sub> /FVC (%)	$-0,244 E - 0,1126 P + 94,88$	0,54	5,31
	FEF <sub>25-75%</sub> (l s <sup>-1</sup> )	$0,023 T - 0,0465 E + 1,1055$	0,70	0,68
<b>García-Río (65 – 85 años)</b>				
<b>M</b>	FVC (l)	$0,0001572 T^2 - 0,00000268 E^3 + 0,223$	0,477 <sup>a</sup>	0,4458
	FEV <sub>1</sub> (l)	$0,0001107 T^2 - 0,0445 E + 2,886$	0,464 <sup>a</sup>	0,3797
	PEF (l s <sup>-1</sup> )	$0,07092 T - 0,000939 E^2 + 0,347$	0,221 <sup>a</sup>	1,7378
	FEV <sub>1</sub> /FVC (%)	$-0,00198 E^2 + 87,472$	0,083 <sup>a</sup>	5,2655
	FEF <sub>25-75%</sub> (l s <sup>-1</sup> )	$0,02635 T - 0,0604 E + 2,042$	0,219 <sup>a</sup>	0,7241
<b>F</b>	FVC (l)	$0,0003171 T^2 - 0,0351 E - 6,368 BSA + 0,05925 P + 3,960$	0,589 <sup>a</sup>	0,3046
	FEV <sub>1</sub> (l)	$0,0001726 T^2 - 0,0326 E - 2,303 BSA + 0,000122 P^2 + 3,398$	0,527 <sup>a</sup>	0,2741
	PEF (l s <sup>-1</sup> )	$0,0002283 T^2 - 0,0644 E + 4,001$	0,209 <sup>a</sup>	1,1932
	FEV <sub>1</sub> /FVC (%)	$-0,155 T - 0,184 E + 116,096$	0,048 <sup>a</sup>	5,4974
	FEF <sub>25-75%</sub> (l s <sup>-1</sup> )	$0,02030 T - 0,0440 E + 1,538$	0,202 <sup>a</sup>	0,5828

Tabla 14. BSA: Área de superficie corporal (en m<sup>2</sup>); E: edad (en años); F: femenino; M: masculino; P: peso (en Kg); T: talla (en cm). a: valores correspondientes a r<sup>2</sup> (9).

Todas las ecuaciones publicadas hasta el momento se basaban en técnicas de regresión lineal simple aditivas. Así, los diferentes modelos más populares tenían una de las siguientes formas:

$$Y = a + b \cdot \text{talla} + c \cdot \text{edad} + \text{error}$$

$$\log(Y) = a + b \cdot \log(\text{talla}) + \text{error}$$

### 3.2.3. ECUACIONES DE LA GLOBAL LUNG FUNCTION INITIATIVE (GLI<sub>2012</sub>).

Estas ecuaciones han sido avaladas por diferentes sociedades científicas respiratorias a nivel internacional (ERS, ATS, *Australian and New Zealand Society of Respiratory Sciency*, *Asian Pacific Society of Spirology*, *Thoracic Society of Australia and New Zealand* y ACCP [*American College of Chest Physicians*]). En el desarrollo de estas ecuaciones, los autores exponen varios dogmas aceptados internacionalmente que los autores consideran erróneos. En primer lugar, consideran que los diferentes parámetros de función pulmonar no pueden ser calculados por los modelos previos de regresión lineal simple, por varios factores (Figura 5):

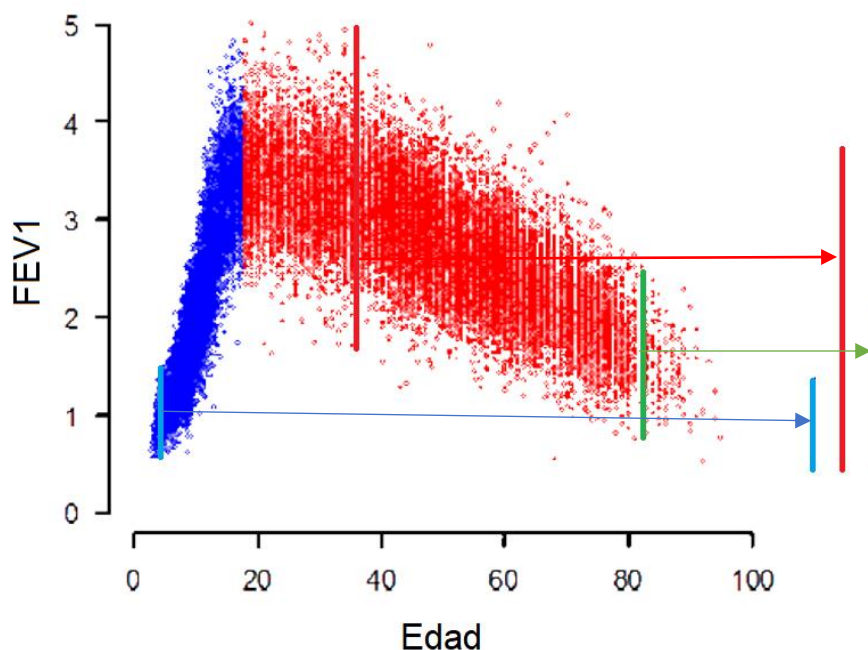


Figura 5. Grado de dispersión (barra azul: dispersión en la infancia, barra roja: dispersión en la edad adulta, barra verde: dispersión en la vejez) y relación ente la

edad y el  $FEV_1$ , y grado de dispersión. Modificado de *GLI<sub>2012</sub> reference values for spirometry* (160).

- Ningún parámetro puede estar representado por líneas rectas.
- La dispersión (el “error”) no es constante, como se visualiza en las barras laterales de la Figura 5.

Si las ecuaciones previas se ajustaran perfectamente a los datos, la diferencia entre los valores medidos y predichos de  $FEV_1$  debería ser 0. Los estudios del grupo de la *Global Lung Initiative* muestran que el  $FEV_1$  medido es de manera sistemática unos 180 ml mayor que el predicho (Figura 6).

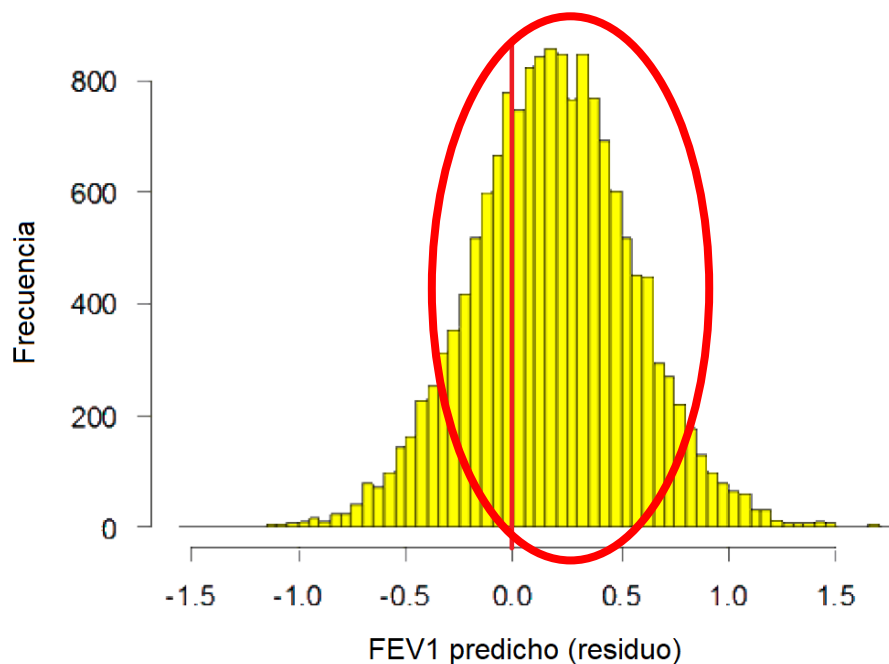


Figura 6. Diferencias entre  $FEV_1$  medido y predicho al usar las ecuaciones de predicción ECSC/ERS. Modificado de *GLI<sub>2012</sub> reference values for spirometry* (160).

Según los autores, los modelos previos fracasan en varios aspectos:

1. La separación de niños/adolescentes de adultos es artificial y lleva a discontinuidades en los valores predichos en la transición de la adolescencia a la edad adulta.
2. Los modelos se ajustan pobremente a los valores medidos, especialmente en niños.

- Las diferencias en los valores predichos por varios autores son muy grandes.

El segundo dogma que consideran erróneo es la adopción del 80% como el LIN (161,162). La regla sería válida sólo si la dispersión alrededor del valor predicho es proporcional a ese valor, hecho que no ocurre, como se ha comentado anteriormente (Figura 5).

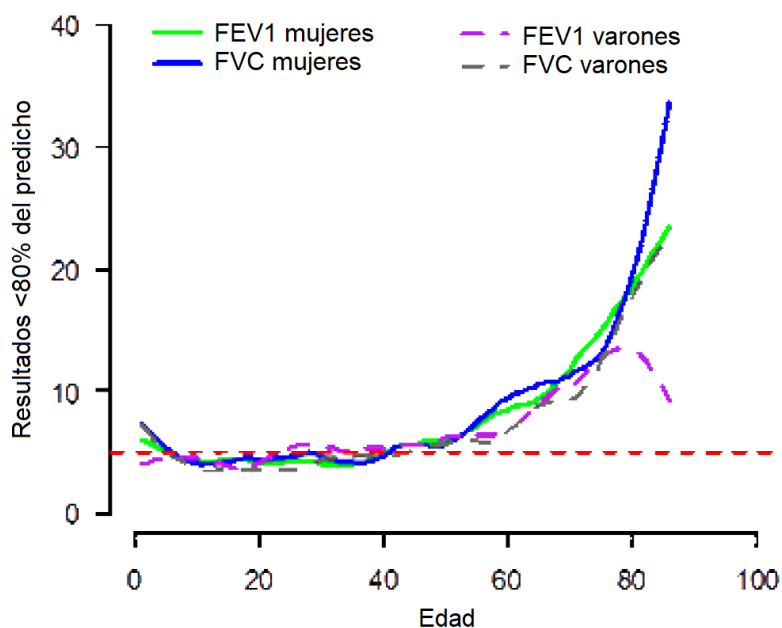


Figura 7. Porcentaje de sujetos sanos que presentan un valor inferior al 80%. Modificado de *GLI<sub>2012</sub> reference values for spirometry* (160).

Para el desarrollo de las nuevas ecuaciones utilizaron una nueva técnica estadística que en datos espirométricos fue utilizada por primera vez por la Dra. Stanojevic (87). A la regresión lineal agregan un *spline* para la expresión de las curvas no lineales, con lo que la fórmula resultante queda de la siguiente manera:

$$\log(Y) = a + b \cdot \log(\text{talla}) + c \cdot \log(\text{edad}) + d \cdot \text{Etn} + \text{spline} + \text{error}$$

Otra de las conclusiones del grupo del trabajo incide en la interpretación de las espirometrías, donde aconsejan no usar el porcentaje del predicho (80%) para la interpretación de los resultados y abandonar el uso del cociente fijo para diagnóstico de obstrucción, promoviendo uso del LIN y Z-score, con las ventajas

de este último valor para la globalización de los resultados al ser independiente de la edad, talla, sexo y grupo étnico. Cabe recordar que el valor de Z-Score de -1,645 corresponde al LIN de dicho parámetro.

Elaboraron y compartieron una serie de herramientas accesibles a través de la web (<http://www.ers-education.org/guidelines/global-lung-function-initiative.aspx>) que nos permite calcular los diferentes parámetros de función pulmonar.

Por último, en aquellos pacientes que presenten una limitación al flujo aéreo, recomendaron realizar la gradación de la obstrucción con el valor Z-Score del FEV<sub>1</sub> en lugar del porcentaje sobre el valor predicho, con la ventaja de que el valor Z-Score del FEV<sub>1</sub>, al igual que en el cociente FEV<sub>1</sub>/FVC, es independiente de la edad, el sexo, la altura y la etnia del sujeto, mientras que el porcentaje sobre el valor predicho sí está influenciada por estas variables con los sesgos que conlleva. Así propusieron una nueva clasificación de la gravedad (Tabla 16) basado en los valores de Z-Score (163).

Obstrucción	Grado	ATS/ERS 2005	Propuesto
Leve	1	>70% predicho	Z-Score $\geq$ -2
Moderado	2	60-69% predicho	-2,5 $\leq$ Z-Score < -2
Moderado-grave	3	50-59% predicho	-3 $\leq$ Z-Score < -2,5
Grave	4	35-49% predicho	-4 $\leq$ Z-Score < -3
Muy grave	5	<35% predicho	Z-Score < -4

Tabla 15. Clasificación de la gravedad propuesta por Quanjer y colaboradores (163).

### 3.2.4. COMPARACIÓN DE VALORES PREDICHOS DE DIFERENTES ECUACIONES Y VALIDACIÓN DE LAS ECUACIONES GLI<sub>2012</sub>.

Se han realizado varios estudios donde se analizan los valores predichos obtenidos con las distintas fórmulas más usadas a nivel internacional. Se exponen por orden cronológico.

#### 3.2.4.1. Estudios en edad pediátrica.

En el año 2012, Quanjer et al. (164) evaluaron las implicaciones al adoptar las recomendaciones y las ecuaciones de la GLI<sub>2012</sub>. Utilizaron una base de datos que incluía a 54866 sujetos sanos caucásicos a los cuales se les realizó pruebas de función pulmonar. Los sujetos con un rango de edad de 6 a los 19 años estaban compuestos por 14486 niños (altura entre 96 y 198.5 cm) y 14053 niñas (100-188 cm) y el resto eran sujetos mayores de 20 años. Los valores predichos fueron calculados con diferentes ecuaciones en función de la edad del sujeto. En la siguiente figura (Figura 8) se reflejan las diferencias en las desviaciones medias obtenidas con las diferentes ecuaciones.

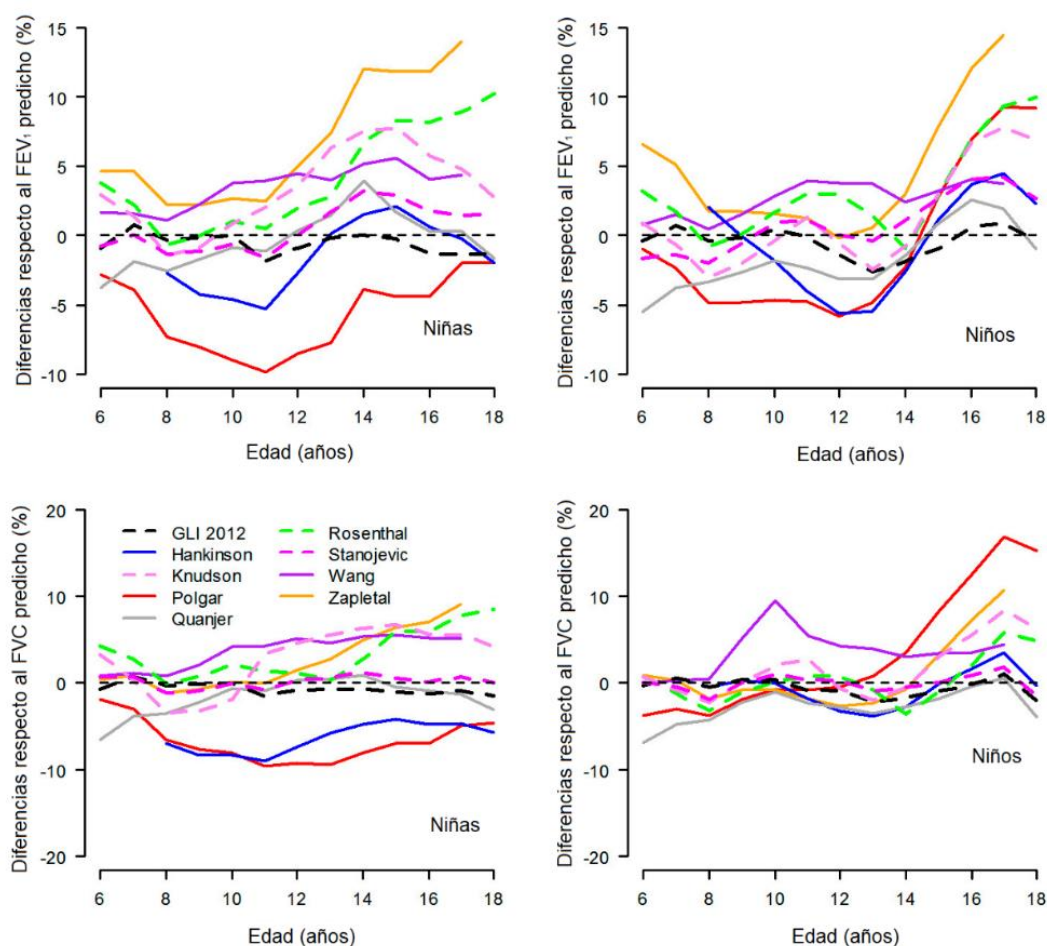


Figura 8. Desviaciones promedio de los valores predichos de FEV<sub>1</sub> y FVC en niños y niñas sanos, predichos por GLI<sub>2012</sub>, Zapletal, Stanojevic, Polgar, Quanjer, Hankinson, Knudson, Rosenthal y Wang. Modificado de Age- and height-based prediction bias in spirometry reference equations (164).

De este estudio se puede resaltar varias conclusiones:

1) Las diferencias en las desviaciones promedios de diferentes ecuaciones con respecto a las ecuaciones GLL<sub>2012</sub> fueron clínica y estadísticamente relevantes (hasta 16,9% en los niños con las ecuaciones de Polgar y 10,7% en las niñas con las ecuaciones de Rosenthal).

2) Los valores predichos de FEV<sub>1</sub> y FVC presentaban importantes variaciones antes y después de cumplir los 18 años, llegando estas diferencias a ser de hasta - 842 ml y + 1309 ml en el valor de FEV<sub>1</sub>.

3) Por último, al redondear la edad a años enteros en lugar de utilizar años con decimales se producían sesgos en los valores predichos, siendo más bajos en los niños y adolescentes con respecto a otras edades de la vida.

Para la práctica clínica fueron más relevantes las diferencias en la prevalencia de obstrucción de la vía aérea al utilizar el LIN como criterio diagnóstico, siendo del 15,0% en niños y 14,0% en niñas al utilizar las fórmulas GLL<sub>2012</sub>, en comparación con el 17,8% y 14,3% al usar las ecuaciones de Hankinson, 21,0% y 10,5% las de Knudson, 21,6% y 16,8% las de Wang y 23,1% y 10,9% las de Zapletal respectivamente.

Bonner et al. (165) realizaron un estudio en el área metropolitana de Londres para validar las ecuaciones GLL<sub>2012</sub> en la edad pediátrica y en diferentes etnias. Los autores eligieron la ciudad de Londres por la multitud de etnias que conviven en esta ciudad. De un total de 1626 niños procedentes de 14 escuelas, se seleccionaron 1088 niños sanos que realizaron espirometrías válidas, con una edad comprendida entre los 5 y 11 años. Las etnias consideradas fueron blancos, negros, del sudeste asiático y el resto fueron catalogados como otras etnias. La hipótesis del estudio fue el siguiente: si las ecuaciones GLL<sub>2012</sub> fuesen representativos de la población a estudiar los valores *Z-Score* de FEV<sub>1</sub>, FVC y el cociente FEV<sub>1</sub>/FVC de los niños sanos tendrían un valor aproximado a 0. Esta hipótesis fue refrendada, en el que todos los valores *Z-Score* en las diferentes razas estudiadas fueron cercanos al valor 0. Concluyeron que las ecuaciones de GLL<sub>2012</sub> sí son representativas y válidas en este rango de edad y para las razas analizadas.

Quanjer y Weiner (166) valoraron en el año 2014 las diferencias en la interpretación de las espirometrías que pueden presentarse al utilizar las 5 ecuaciones más utilizadas hasta entonces (Polgar, Hankinson, Wang, Zapletal y Knudson) con respecto a las ecuaciones de GLI<sub>2012</sub>. Se realizaron espirometrías a 4781 pacientes consecutivos, de los cuales 1843 y 2192 eran niñas y niños blancos, 334 y 412 eran niñas y niños afroamericanos. Utilizaron el criterio del LIN para la interpretación de las espirometrías, existiendo un patrón obstructivo si el cociente  $FEV_1/FVC < LIN$  y restrictivo si  $FEV_1/FVC > LIN$  y  $FVC < LIN$ . En el valor del LIN de los parámetros  $FEV_1$  y  $FVC$  no existieron diferencias en los resultados de las ecuaciones de GLI<sub>2012</sub>, Wang y Hankinson excepto en los niños más jóvenes y niñas afroamericanas donde los valores predichos por las ecuaciones por Hankinson resultaron más bajas. Se objetivaron diferencias en el LIN del  $FEV_1/FVC$  obtenido con la GLI<sub>2012</sub> en comparación con las ecuaciones de Wang, Knudson, Zapletal y, en menor medida, con las de Hankinson. Los autores consideraron que estas diferencias podrían ser secundarias a los datos antropométricos se usan para el cálculo de los valores predichos. La prevalencia de obstrucción y restricción con GLI<sub>2012</sub> fue similar al usar las ecuaciones de Hankinson y Wang. Los autores concluyeron que las ecuaciones GLI<sub>2012</sub> pueden ser utilizadas en la población pediátrica en lugar de las ecuaciones de Hankinson y Wang.

En 2015, Peradzynska et al. (167) realizaron un estudio en el que incluyeron a 315 niños de 4 a 18 años con espirometrías válidas, con síntomas respiratorios como sibilancias o disnea. Calcularon los valores predichos con las ecuaciones GLI<sub>2012</sub> y las polacas de 1998. Obtuvieron los siguientes resultados con las fórmulas GLI<sub>2012</sub> y Polonia 1998: valores promedios del Z-Score de  $FEV_1$  y  $FVC$  fueron  $-0,68 (\pm 1,25)$  vs  $-0,13 (\pm 1,7)$  y  $-0,34 (\pm 1,08)$  vs  $+0,3 (\pm 1,15)$  respectivamente, la prevalencia de obstrucción y restricción fue de 20,3% vs 17,5% y 7,6% vs 3,8%. No se encontraron diferencias en los valores Z-Score de  $FEV_1$  y  $FVC$  en los sujetos con edad comprendida entre los 4 y 10 años, mientras que a partir de 14 años estas diferencias ocurrieron en ambos parámetros. Los autores concluyeron que las ecuaciones GLI<sub>2012</sub> producen un mayor número de



espirometrías consideradas como anormales, y se necesita más evidencia para ser usado a nivel global y en particular en la población polaca.

En España, Iglesias et al. (168) realizaron un estudio de validación en niños sanos con edad comprendida entre los 7 y 14,9 años. El valor promedio de Z-Score de FEV<sub>1</sub> y FVC fue de 0,74 y 0,66 respectivamente. Estos resultados sugieren que las ecuaciones GLL<sub>2012</sub> no se ajustaron con los valores obtenidos en los niños sanos y por tanto no se consiguió validar las ecuaciones GLL<sub>2012</sub> en esta población.

En 2016, Raaijmakers et al. (169) expusieron 2 casos clínicos concretos. En ambos casos se realizaron una espirometría forzada y se aplicaron, por una parte, las ecuaciones desarrolladas por Zapletal y por otra, las ecuaciones de GLL<sub>2012</sub>. En función de la ecuación seleccionada, se produjeron diferencias de hasta un 15% en el FEV<sub>1</sub> y 20% en FVC, siendo diferencias clínicamente relevantes que pueden condicionar las decisiones que se van a llevar a cabo sobre un paciente. No obstante, como indican los propios autores, existe varios puntos a mencionar. En primer lugar, los métodos estadísticos utilizados para el desarrollo de las diferentes ecuaciones son sustancialmente diferentes; en segundo lugar, las ecuaciones de Zapletal y colaboradores se desarrollaron hace más de 40 años, en un estudio compuesto por 51 niñas y 60 niños, tienen en cuenta para el cálculo de los valores predichos sólo el género y la altura y está centrada únicamente en la raza caucásica, mientras que las ecuaciones GLL<sub>2012</sub> provienen de una base de 77658 sujetos, de los cuales, casi 31000 correspondían a niños y niñas con edad comprendida entre los 2,5 - 18 años y a nivel global. Los autores concluyeron que el uso de las ecuaciones GLL<sub>2012</sub> en lugar de las de Zapletal conlleva cambios en el diagnóstico de las pruebas funcionales y no debe usarse indistintamente. Cómo puede afectar el resultado del paciente a largo plazo es un área para futuras investigaciones.

Por último, en el año 2018 Martín de Vicente et al. (170) realizaron un estudio para validar las ecuaciones GLL<sub>2012</sub> en los niños con edad preescolar (3-6 años). Calcularon el valor promedio del Z-Score de las diferentes variables

(FEV<sub>1</sub>, FEV<sub>0,75</sub>, FVC, FEV<sub>1</sub>/FVC, FEF<sub>25-75%</sub>) y en todos ellos los valores estuvieron en el rango de  $\pm 0,5$ , salvo el FEV<sub>1</sub>/FVC (+ 0,53). Cabe recordar que cambios mayores a 0,5 en el valor de Z-Score está considerado como clínicamente y fisiológicamente relevante y supone un cambio del 6% aproximadamente, por tanto, al presentar valores inferiores, los autores concluyeron que las ecuaciones GLI<sub>2012</sub> eran apropiados para su uso en niños preescolares de España.

#### 3.2.4.2. Estudios en edad adulta.

Hall et al. (171) evaluaron en el año 2012 la aplicabilidad de las ecuaciones GLI<sub>2012</sub> en la población australiana. Para ello analizaron las espirometrías realizadas por 2066 sujetos caucásicos con una edad comprendida entre los 4 y 80 años, provenientes de 14 centros de Australia y Nueva Zelanda, y midieron el valor Z-Score de FEV<sub>1</sub>, FVC, FEF<sub>25-75</sub> y FEV<sub>1</sub>/FVC con las ecuaciones GLI<sub>2012</sub>. Se consideró que valores superiores a 0,5 puntos del Z-Score eran fisiológicamente relevantes. Los valores que obtuvieron fueron de + 0,23 ( $\pm 1,00$ ) tanto en FEV<sub>1</sub> como en FVC, + 0,07 ( $\pm 0,95$ ) en FEF<sub>25-75</sub> y - 0,03 ( $\pm 0,87$ ) en FEV<sub>1</sub>/FVC. Estas diferencias correspondían a 89 ml y 3% en FEV<sub>1</sub>, 117 ml y 3,2% en FVC, 127 ml/s y 5,9% en FEF<sub>25-75</sub> y -0,49% en el cociente FEV<sub>1</sub>/FVC. Aunque existían algunos datos con diferencias estadísticamente significativas, la magnitud de estas diferencias no era significativa fisiológicamente y los autores concluyeron que las ecuaciones GLI<sub>2012</sub> son aplicables en la población caucásica australiana.

Ben Saad et al. (172), en el año 2013, evaluaron 1192 espirometrías, de las cuales 489 se realizaron en sujetos sanos. Calcularon los valores predichos con las ecuaciones de Túnez de 1995 y las de GLI<sub>2012</sub>. Con primeras obtuvieron que 71,31% fueron normales, 6,71% obstructivos, 19,04% restrictivos y 2,94% mixtos, mientras que con las segundas fueron 85,82%, 4,19%, 8,39% y 1,59% respectivamente. Los valores promedios Z-Score FVC, FEV<sub>1</sub> y FEV<sub>1</sub>/FVC con las ecuaciones GLI<sub>2012</sub> en los sujetos sanos fueron de -0,62 ( $\pm 0,86$ ), -0,55 ( $\pm 0,87$ ) y 0,10 ( $\pm 0,73$ ) respectivamente. Debido a las amplias diferencias

encontradas los autores concluyeron que las ecuaciones GLI<sub>2012</sub> y las de Túnez de 1995 no deben utilizarse indistintamente. Otra conclusión de los autores fue que las ecuaciones de la GLI<sub>2012</sub> no son aplicables en la población de Túnez por presentar en los sujetos sanos valores Z-Score en los parámetros de FEV<sub>1</sub> y FVC mayores de 0,5 puntos.

En el año 2013, Quanjer y colaboradores (173) compararon los valores predichos obtenidos con las ecuaciones GLI<sub>2012</sub> con las ecuaciones ECSC/ERS (ECSC - *European Coal and Steel Community*) y NHANES III. Analizaron 17572 espirometrías forzadas de sujetos adultos y objetivaron que para los parámetros de FEV<sub>1</sub> y FVC los resultados con las ecuaciones GLI<sub>2012</sub> eran concordantes con las de NHANES III, pero los de ECSC/ERS eran considerablemente más bajos (Tabla 17).

	GLI <sub>2012</sub>	NHANES III	ECSC/ERS
<b>Varones</b>			
<b>FEV<sub>1</sub> L</b>	3,45 ± 0,69	3,28 ± 0,64	3,42 ± 0,72
<b>FVC L</b>	4,41 ± 0,78	4,14 ± 0,69	4,49 ± 0,77
<b>FEV<sub>1</sub>/FVC</b>	0,78 ± 0,02	0,77 ± 0,03	0,76 ± 0,03
<b>Mujeres</b>			
<b>FEV<sub>1</sub> L</b>	2,49 ± 0,51	2,30 ± 0,54	2,50 ± 0,53
<b>FVC L</b>	3,12 ± 0,58	2,72 ± 0,58	3,19 ± 0,57
<b>FEV<sub>1</sub>/FVC</b>	0,80 ± 0,02	0,78 ± 0,03	0,79 ± 0,03

Tabla 16. Valores FEV<sub>1</sub>, FVC y FEV<sub>1</sub>/FVC con las ecuaciones GLI<sub>2012</sub>, NHANES III y ECSC/ERS (156).

Sin embargo, el LIN del cociente FEV<sub>1</sub>/FVC fue más bajo en las ecuaciones NHANES III y ECSC/ERS con respecto a las GLI<sub>2012</sub>. Estas diferencias fueron más acusadas en los sujetos con edad superior a los 60 años (Figura 9), estas diferencias se deben a que las ecuaciones GLI<sub>2012</sub> tienen en cuenta la edad y la talla, mientras que las otras dos ecuaciones consideran sólo la edad.

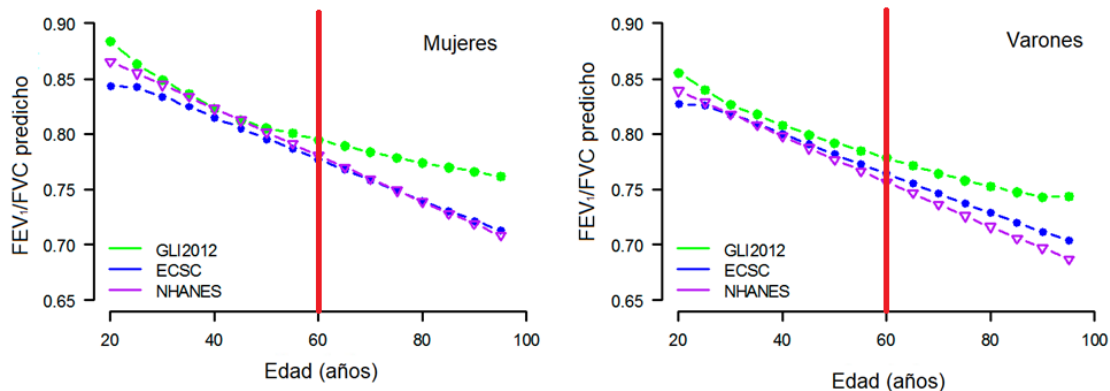


Figura 9.  $FEV_1/FVC$  predicho con las ecuaciones de  $GLI_{2012}$ , NHANES III y ECSC/ERS. Modificado de Age- and height-based prediction bias in spirometry reference equations (164).

En el año 2014 Pereira et al. (174) compararon los resultados predichos de sujetos teóricos con edad de 25, 50 y 75 años de sexo masculino y femenino con las ecuaciones que se usaban hasta entonces en Brasil y las  $GLI_{2012}$ . En el sexo femenino no existieron diferencias estadísticamente significativas excepto en el valor del LIN del cociente  $FEV_1/FVC$  que era más bajo con las  $GLI_{2012}$  ( $\Delta 3,68 \pm 5,23$ ,  $p < 0,001$ ), mientras que en el varón los valores predichos con la  $GLI_{2012}$  eran inferiores en todos los parámetros. Estas diferencias eran más acusadas cuanto mayor era la edad del sujeto, siendo de hasta 360 mL en el FVC y 290 mL en sujetos de 75 años y 165 cm.

En 2015, Backman et al. (175) realizaron un estudio a 501 sujetos sanos, sin antecedentes respiratorios, con una edad comprendida entre los 22 y 91 años, a los cuales se les realizó una espirometría forzada, y compararon los valores obtenidos con 3 ecuaciones ( $GLI_{2012}$ , Bergen y ECSC). Los valores Z-Score que obtuvieron con las ecuaciones  $GLI_{2012}$  fueron: en varones:  $FEV_1$  de  $+0,20 (\pm 0,89)$ , FVC  $+0,42 (\pm 0,91)$  y  $FEV_1/FVC -0,38 (\pm 0,86)$ ; en mujeres:  $+0,22 (\pm 0,92)$ ,  $+0,29 (\pm 0,93)$  y  $+0,12 (\pm 0,82)$ ; y en global  $+0,21 (\pm 0,91)$ ,  $+0,35 (\pm 0,92)$  y  $-0,25 (\pm 0,85)$ . La prevalencia de obstrucción fue de 9,4% en mujeres y 2,7% en hombres. Aunque los valores Z-Score presentaban una distribución normal, no estaba centrada en el valor 0. Los autores concluyen que las ecuaciones  $GLI_{2012}$ , aun siendo preferibles a las ecuaciones ECSC, producen una

sobreestimación de la prevalencia de obstrucción en mujeres del norte de Suecia.

En 2016, Kainu et al. (122) realizaron un estudio para validar las ecuaciones GLL<sub>2012</sub> en la población finlandesa. Incluyeron 1000 sujetos sanos (613 mujeres) con un rango de edad comprendido entre los 18 y 83 años, procedentes de 4 regiones de Finlandia, que realizaron una espirometría válida. Con los valores obtenidos por estos 1000 sujetos y utilizando el modelo matemático que usaron la *Global Lung Function Initiative* para el cálculo de las fórmulas de la GLL<sub>2012</sub>, materializaron unas nuevas ecuaciones para el cálculo de los valores predichos de la población finlandesa y compararon estos valores con los obtenidos con otras ecuaciones utilizadas en Europa, entre ellas las de la GLL<sub>2012</sub>. La diferencia entre los valores medidos y predichos con las nuevas ecuaciones fueron de + 0,064 L ( $\pm$  0,101) en FEV<sub>1</sub>, - 0,014 L ( $\pm$  0,546) en FVC y + 0,11% ( $\pm$  5,24%) en FEV<sub>1</sub>/FVC, mientras con las ecuaciones GLL<sub>2012</sub> fueron +0,099 L ( $\pm$  0,442), + 0,205 L ( $\pm$  0,557) y - 1,80% ( $\pm$  5,34%) respectivamente. En cuanto al LIN, éstos fueron ligeramente inferiores en las ecuaciones GLL<sub>2012</sub> para los valores FEV<sub>1</sub> y FVC tanto en varones como en mujeres. De los valores promedios de Z-Score, para el FVC fue de + 0,37 ( $\pm$  1,00) con las ecuaciones GLL<sub>2012</sub> y - 0,03 ( $\pm$  1,00) con las nuevas ecuaciones finesas, y para el FEV<sub>1</sub>/FVC fue de - 0,23 ( $\pm$  0,80) y + 0,02 ( $\pm$  1,00) respectivamente. La concordancia entre estas fórmulas fue superior en comparación con las fórmulas recomendadas previamente por la ERS, las ecuaciones ECSC, que producían una infraestimación tanto en los valores de FEV<sub>1</sub> como en los de FVC de hasta el 17%. Con estos resultados, los autores concluyeron que las ecuaciones GLL<sub>2012</sub> no debía usarse en la población finlandesa, por una infraestimación de los volúmenes pulmonares.

En el mismo año, Langhammer et al. (176) recogieron los datos de 3 estudios epidemiológicos de Noruega e incluyeron a 15615 sujetos sanos con una edad comprendida entre 12 – 19 años y 14624 sujetos con edad comprendida entre los 20 – 90 años y analizaron el Z-Score de FEV<sub>1</sub>, FVC y ratio FEV<sub>1</sub>/FVC con las ecuaciones GLL<sub>2012</sub> como con las ecuaciones de referencia

utilizadas previamente en Noruega y la concordancia entre las distintas ecuaciones. Los resultados Z-Score para FEV<sub>1</sub>, FVC y FEV<sub>1</sub>/FVC con las ecuaciones GLL<sub>2012</sub> fueron los siguientes: en varones + 0,02 (± 1,03), + 0,01 (± 1,04) y - 0,04 (± 0,91) y en las mujeres de - 0,01 (± 1,02), + 0,07 (± 0,97) y - 0,12 (± 0,82). En el análisis estratificado por edad se objetivó que todos los valores estaban en el rango de ± 0,5 puntos. Se objetivó una buena correlación entre las fórmulas de GLL<sub>2012</sub> con las ecuaciones de Johannessen, Gulsvik, Langhammer (sujetos con edad comprendida entre los 12 y 90 años), no así con las ecuaciones de Zapletal y ECSC, cuyos valores predichos eran más bajos. Con estos resultados, los autores recomendaron usar las ecuaciones GLL<sub>2012</sub>, en primer lugar, por la estrecha correlación entre las distintas ecuaciones noruegas y la GLL<sub>2012</sub> y, en segundo lugar, para permitir estudios comparativos entre distintos países, evitando sesgos relacionados con la edad, el sexo y los grupos étnicos.

### 3.3. CRITERIOS DE OBSTRUCCIÓN E IMPLICACIONES CLÍNICAS.

En la edad pediátrica, las guías de la NAEPP (*National Asthma Education and Prevention Program*) de 2007 (177) añadieron el cociente FEV<sub>1</sub>/FVC como un parámetro para determinar el control y la severidad del asma, junto al parámetro considerado hasta entonces como el *Gold Standar*, el FEV<sub>1</sub>. Este último parámetro, el FEV<sub>1</sub>, es un parámetro objetivo y reproducible, ha sido el parámetro utilizado en la mayoría de los estudios clínicos, y está relacionado con los síntomas, calidad de vida relacionada con la salud, utilización medicación de rescate y de atención médica (177,178). Así, en algunos estudios se ha demostrado que aquellos pacientes pediátricos con un FEV<sub>1</sub> menor del 80% predicho conlleva un riesgo de 1,8 veces superior de presentar síntomas respiratorios, uso de corticoides sistémicos y exacerbaciones graves (179). Sin embargo, en este mismo estudio se objetivó que hasta un 94% de los sujetos tienen un valor de FEV<sub>1</sub> dentro del rango normal y la mayoría de los eventos se producía en estos sujetos con FEV<sub>1</sub> dentro de la normalidad.

Las ventajas del cociente FEV<sub>1</sub>/FVC es que es más sensible para detectar obstrucción que el FEV<sub>1</sub> (180), y añadido a los síntomas del paciente modifica la escala de gravedad del asma (181).

Un aspecto importante está relacionado con el punto de corte del cociente FEV<sub>1</sub>/FVC para el diagnóstico de obstrucción en la población pediátrica, en la que no existe consenso en las distintas guías de manejo del asma. En la guía internacional GINA el punto de corte recomendado es del 90%, en la GEMA entre el intervalo del 80 y 85% y en la guía canadiense del manejo del asma del 80% (5,6,182).

Al igual que la mayoría de los puntos de corte de la función pulmonar se basan en el IC del 95% para definir los límites inferiores de la normalidad, el grupo de trabajo de la ATS/ERS recomendó usar este criterio para definir presencia o ausencia de obstrucción (145). En esta dirección, existen 2 estudios (27,87) que han delimitado el LIN, utilizando en ambos estudios la base de datos

de la encuesta nacional de salud NHANES III (que incluía pacientes desde los 8 hasta los 80 años). En 1993, Wang et al. (27) ampliaron la edad de los sujetos que se incluyeron desde los 6 hasta los 18 años y, mediante el método estadístico de la regresión logística múltiple, fijaron el LIN en ambos sexos en 89%. En 2008, Stanojevic et al. (87) ampliaron la edad desde los 4 años y utilizaron otro método estadístico, utilizado ampliamente para desarrollar las tablas de referencia del crecimiento (183) pero no usado hasta entonces en las pruebas de función pulmonar, el método LMS (*Lambda-Mu-Sigma*). Este método consta de 3 variables: (1) la mediana (*Mu*), que es el valor que se ubica en el centro de una distribución; (2) el coeficiente de variación (*Sigma*), que modela la dispersión de valores alrededor de la media y se ajusta para cualquier dispersión no uniforme; y (3) la asimetría (*Lambda*), que modela la salida de las variables de la normalidad usando una transformación de Box-Cox. Con este método, los autores objetivaron que el LIN del cociente FEV<sub>1</sub>/FVC en ambos sexos en el rango de edad desde los 4 hasta los 18 años fue del 78%.

En la población adulta, el valor FEV<sub>1</sub>/FVC de 70% ha sido considerada como límite para determinar la presencia (< 70%) o ausencia de obstrucción (> 70%), y este punto de corte es el recomendado tanto las guías de manejo de EPOC (148,184,185) como del asma (5,6).

No obstante, numerosos estudios han demostrado que en sujetos sanos el cociente FEV<sub>1</sub>/FVC es un parámetro que varía con la edad. En los primeros años de vida los sujetos sanos son capaces de espirar prácticamente la totalidad del aire en los primeros segundos, con un FEV<sub>1</sub>/FVC por encima del 90%. Este valor crece hasta el inicio de la adolescencia, momento en el que vuelve a decrecer hasta el inicio de la edad adulta, que prosigue con un descenso progresivo hasta el final de la vida. Por tanto, el LIN de este parámetro tampoco es un valor fijo, así en los menores de 45 años está situado por encima de 70% y a partir de esta edad es cuando desciende de este punto, estando en los pacientes ancianos claramente por debajo de la misma (164,186–189).



El uso del criterio fijo en lugar del LIN puede conllevar a que el diagnóstico de patología obstructiva esté infraestimado en los sujetos jóvenes y sobreestimado en los sujetos ancianos.

### 3.3.1. PREVALENCIA DE OBSTRUCCIÓN CON LIN Y COCIENTE FIJO (70%).

En las tablas 18 y 19 se exponen los diferentes estudios donde evaluaron la posible tasa de infradiagnóstico (7,8,188,190–195) 12/05/2020 22:36:00y sobrediagnóstico de obstrucción (8,149,150,189–192,194–205).

Autor	Población	Prevalencia LIN	Prevalencia 70%	Infradiagnóstico	Revista
Miller (190)	20-34			≈ - 10%	Chest. 2011;139(1):52-9
Aggarwal (188)	>15	24,9%	23,6%	- 1,3%	Respir Care. 2006;51(7):737-43
Roberts (8)	14-31			- 8,5%	Chest. 2006;130(1):200-6
Lau (191)	20-40	8,3%	0	- 8,3%	Chest. 2008;133(1):42-8
Celli (192)	30-34	8,37%	4,47%	- 3,9%	Eur Respir J. 2003;22(2):268-73
Cerveri (7)	20-44	9,36%	4,27%	- 5,09%	Thorax. 2008;63(12):1040-5
Çolak (193)	20-50			- 3%	Eur Respir J. 2018;51(3)
Akkermans* (194)	35-60			- 1,5%	Eur Respir J. 2014;43(1):54-63
Hnizdo (195)	20-49	8,9%	6,3%	- 2,6%	COPD. 2006;3(2):95-100

*Tabla 17. Prevalencia de obstrucción con LIN y 70%. \* Estudios que valoran la mortalidad.*

Autor	Población	Prevalencia LIN	Prevalencia 70%	Sobrediagnóstico	Revista
Mannino* (196)	≥ 65	19,2%	42,1%	+ 22,9%	Thorax. 2007;62(3):237-41

CRITERIO DE OBSTRUCCIÓN AL FLUJO AÉREO EN LA ESPIROMETRÍA FORZADA.

Miller (190)	75-92			≈ + 25%	Chest. 2011;139(1):52-9
Mannino (197)		6,8%	8,0%	+ 1,2%	Chest. 2012;141(1):73-80
Roberts (8)	74-95			+ 16,4%	Chest. 2006;130(1):200-6
Lau (191)	60-80	17,8%	45,4%	+ 27,6%	Chest. 2008;133(1):42-8
Vaz-Fragoso* (198)	65-80	13,2%	37,7%	+ 24,5%	AJRCCM. 2010; 181(5):446-51
Hardie** (189)	70-94		35% (70-94) 50% (80-94)		Eur Respir J. 2002; 20(5):1117-22
Celli (192)	18-80	22,72%	41,69%	+ 18,97%	Eur Respir J. 2003;22(2):268-73
Schermer (149)	>20	18,7%	25,5%	+ 6,8%	Eur Respir J. 2008;32(4):945-52
Ko (199)	>60	12,4%	25,9%	+ 13,5%	Eur Respir J. 2008;32(6):1472-8
Olofson (200)	60-70	14,8%	30,5%	+ 15,7%	Clin Respir J. 2008;2(4):214-9
Shirtcliffe* (201)	>40	9,5%	14,2%	+ 4,7%	Eur Respir J. 2007;30(2):232-9
Vollmer (150)	>40	≈ 7%	≈ 27%	+ 20,0%	Eur Respir J. 2009;34(3):588-97
García-Río (202)	40-80			+ 4,6%	Chest. 2011; 139(5):1072-80
Wollmer (203)	55	12,8%	20,9%	+ 8,1%	Respir Med. 2013; 107(9):1460-2
Pérez-Padilla* (204)	>40	11,7%	14,0%	+ 2,3%	COPD. 2007;4(2):113-20
Zaigham (205)	55	12,8%	20,9%	+ 8,1%	Eur Respir J. 2016;47(3):742-50
Akkermans* (194)	35-60			+ 4,3%	Eur Respir J. 2014;43(1):54-63

Hnizado (195)	50-80	19,2%	30,5%	+ 11,3%	COPD. 2006;3(2):95-100
---------------	-------	-------	-------	---------	---------------------------

*Tabla 18. Prevalencia de obstrucción con LIN y 70%. \* Estudios que valoran la mortalidad. \*\* Estudios en población sana.*

### 3.3.2. COCIENTE FIJO.

A continuación, se describen los artículos que apoyan el uso del cociente fijo en el diagnóstico de EPOC.

En 2005, Ekberg-Aronsson et al. (206) realizaron un estudio retrospectivo utilizando la base de datos del programa Malmö Preventive Program y evaluaron el riesgo de mortalidad en base al estadio de la EPOC propuesto por la GOLD vigente y la presencia de bronquitis crónica. Se incluyó un total de 22044 sujetos, a los cuales se les había realizado examen físico, espirometría forzada, análisis de sangre, cuestionario autoadministrado de factores de riesgo relacionados con el estilo de vida incluido el hábito tabáquico y cuestionario autoadministrado de síntomas respiratorios. Objetivaron un riesgo aumentado de mortalidad en los estadios 0, 2, 3 y 4; mientras que el estadio 1 el RR no resultó estadísticamente significativo (RR = 1,13, IC 95% 0,98 – 1,29), y la presencia de síntomas de bronquitis crónica en los estadios 1 y 2 en los varones y 1, 2 y 3 en las mujeres también resultó un predictor de mortalidad en comparación con los sujetos que no presentaban dichos síntomas. Con estos resultados, los autores concluyeron que el estadio de la obstrucción es un predictor de mortalidad al igual que la presencia de síntomas de bronquitis crónica y éstos deben ser utilizados como un factor de riesgo independiente para predecir la mortalidad de los sujetos con EPOC.

En 2006, Geijer et al. (207) evaluaron en un estudio prospectivo a los 5 años la incidencia y prevalencia de EPOC estadio GOLD II o mayor. La incidencia de EPOC GOLD II fue mayor en los pacientes más sintomáticos y los sujetos que partían de base con un cociente FEV<sub>1</sub>/FVC por debajo del 70%, aunque tuviesen un FEV<sub>1</sub> considerado como normal (FEV<sub>1</sub> >80%) en comparación a los que tenían un cociente preservado (19,6% vs 4,1%).

En 2007, Mannino et al. (196) evaluaron la tasa mortalidad por cualquier causa y los ingresos hospitalarios por EPOC en 4965 sujetos seguidos durante 11 años. El objetivo principal de este estudio fue comparar 2 grupos de pacientes: aquellos que tenían el cociente  $FEV_1/FVC < 70\%$  pero mayor que el LIN y los que presentaban un cociente superior al 70% y superior al LIN. Con el cociente fijo la tasa de EPOC fue de 42,1% (2090 sujetos), y hasta un 54% (1134 sujetos) de éstos no serían diagnosticados como EPOC al usar el criterio del LIN, encontrándose las mayores discrepancias en los sujetos con EPOC estadio I (862 sujetos) y II de la GOLD (266), siendo muy raro en los casos con estadios de la enfermedad más avanzados. Al analizar el riesgo de mortalidad, objetivaron que los sujetos con  $FEV_1/FVC < 70\%$  y  $< LIN$  tenían un riesgo relativo (RR) de mortalidad aumentado en cualquier estadio, mientras que en los pacientes con  $FEV_1/FVC < 70\%$  y  $> LIN$  y  $FEV_1 > 80\%$  no se encontraron diferencias en el riesgo de mortalidad (RR = 1,10, IC 95% 0,96 – 1,30). Los ingresos hospitalarios por EPOC fueron en todos los casos superiores en comparación a los sujetos considerados como sanos. Por último, la presencia de un  $FEV_1/FVC < LIN$  supuso un mayor riesgo de mortalidad y mayor tasa de ingresos por EPOC que los sujetos con  $FEV_1/FVC > LIN$ . Como conclusión, los autores postularon que aquellos pacientes con una  $FEV_1/FVC < 70\%$  y  $> LIN$  presentan un riesgo de muerte y hospitalizaciones relacionadas con EPOC más alto que el observado en sujetos "normales" pero menor que el observado en sujetos con valores  $< LIN$ .

En 2011, García-Río et al. (202) publicaron un estudio con los sujetos que habían completado la encuesta nacional EPI-SCAN (*The Epidemiologic Study of COPD in Spain*). La prevalencia de EPOC que obtuvieron con el criterio de valor fijo del 70% fue 4,6% mayor que con el LIN, y presentaron peor calidad de vida que los pacientes sanos. No obstante, no demostraron diferencias en el número de exacerbaciones leves ( $0,09 \pm 0,04$  vs  $0,11 \pm 0,07$ ) o moderadas ( $0,15 \pm 0,03$  vs  $0,24 \pm 0,06$ ) en el año previo, hospitalizaciones ( $0,002 \pm 0,01$  vs  $0,01 \pm 0,02$ ), comorbilidades cardiovasculares (OR ajustado de 1,47 (IC 95% 0,81 – 2,64), puntuación del índice BODE ((*Body mass index, airflow Obstruction, Dysnea and*

*Exercise capacity index*),  $0,2 \pm 0,0$  vs  $0,3 \pm 0,1$ ) o diferencias en los niveles de diversos marcadores inflamatorios en suero.

En 2012, de nuevo Mannino y Díaz-Guzmán (197) analizaron en un estudio transversal observacional el riesgo de mortalidad de los sujetos diagnosticados como EPOC con el cociente fijo y el LIN. Incluyeron a los sujetos que participaron en la encuesta nacional de salud NHANES III y objetivaron que los pacientes con obstrucción, independientemente del criterio usado, presentaban un riesgo aumentado de mortalidad (con el LIN, RR = 3,44 (IC 95% 2,83 – 4,19), con el cociente fijo, RR = 4,92 (IC 95% 4,17 – 5,81)). Sin embargo, cuando realizaron un subanálisis de los pacientes con ambos criterios a la vez, los sujetos con el cociente <70% presentaban un riesgo de mortalidad elevado independientemente del LIN, mientras que los sujetos con FEV<sub>1</sub>/FVC <LIN sólo presentaban el riesgo aumentado si también era inferior al 70%, es decir, con un cociente <LIN pero >70% no existía un riesgo aumentado de mortalidad.

En 2016, Zaigham y colaboradores (205) publicaron un estudio prospectivo sobre la mortalidad y declive de función pulmonar en un periodo de seguimiento de 44 años. Demostraron que los sujetos con obstrucción por el criterio fijo, pero no por el LIN, presentaban un mayor declive de función pulmonar ( $\Delta$  0,58 L (IC 95% 0,45 – 0,71) vs  $\Delta$  0,42 L (IC 95% 0,38 – 0,46),  $p = 0,009$ ), mayor riesgo de hospitalizaciones (RR = 4,15, IC 95% 2,24 – 7,69) en comparación con los sujetos sanos, aunque no pudieron demostrar un aumento riesgo de mortalidad estadísticamente significativa (RR = 1,30, IC 95% 0,98 – 1,72).

En un estudio reciente, Calverley y colaboradores (208) realizaron un estudio post-hoc de los sujetos que participaron en el estudio TIOSPIR (*Tiotropium Safety and Performance in Respimat*). Recordemos que se trataba de un gran estudio en cuanto a sujetos y duración, randomizado y doble ciego en el que se valoraban, entre otros objetivos, el riesgo de mortalidad por cualquier causa y el tiempo hasta la primera exacerbación de EPOC. Por el diseño del estudio sólo se incluían sujetos con FEV<sub>1</sub>/FVC < 70%. Examinaron

cuántos sujetos clasificados como obstructivos habrían sido clasificados como normales si se hubiese utilizado el criterio de LIN y cómo habría afectado a los resultados del estudio TIOSPIR esta reclasificación. Con las ecuaciones  $GLI_{2012}$ , del total de los sujetos incluidos en 1807 (10,6%) pacientes habrían presentado un cociente  $FEV_1/FVC \geq LIN$ , por tanto, se habría modificado su diagnóstico. Este grupo de pacientes tenían el mismo RR de muerte por todas las causas (RR = 1,06, IC 95% 0,90 – 1,26) y eventos cardiovasculares fatales (RR = 1,06, IC 95% 0,75 – 1,49) que los sujetos con  $FEV_1/FVC < 70\%$  y  $< LIN$ ; por otra parte objetivaron mayor riesgo de eventos cardiovasculares no fatales (RR = 1,45, IC 95% 1,16 – 1,81) y menor riesgo tanto de exacerbaciones moderadas-graves (RR = 0,68, IC 95% 0,62 – 0,73) como de exacerbaciones graves (RR = 0,50, IC 95% 0,42 – 0,59). Sin embargo, todos estos resultados no implicaron cambios sustanciales en los resultados globales del estudio TIOSPIR. En definitiva, los autores concluyeron que el uso del criterio LIN habría excluido a aquellos sujetos con mayor riesgo de desarrollar eventos cardiovasculares no fatales.

### 3.3.3. LÍMITE INFERIOR DE LA NORMALIDAD.

En este apartado vamos a describir los artículos que apoyan el uso del LIN.

#### 3.3.3.1. Datos sobre mortalidad y comorbilidades.

En 2010, Vaz Fragoso et al. (209) analizaron la mortalidad y los síntomas respiratorios en los sujetos diagnosticados de EPOC siguiendo la gradación propuesta por guía GOLD con el porcentaje con respecto al valor predicho y el LIN del  $FEV_1$ . Los participantes del estudio fueron clasificados como GOLD 1, 2 y 3/4 en función del porcentaje sobre el valor predicho, y con LIN si estaban por encima del LIN o por debajo. Los sujetos con  $FEV_1$  por debajo del LIN presentaron un riesgo de mortalidad aumentado tanto en los estadios II (RR = 1,83, IC 95% 1,41 – 2,37) como III/IV de la GOLD (RR = 2,24, IC 95% 1,65 – 3,04), mientras que en los sujetos que presentaban un  $FEV_1 \geq LIN$  no hubo

diferencias estadísticamente significativas. También objetivaron que un 66% de los sujetos clasificados como GOLD II presentaban un FEV<sub>1</sub> por encima del LIN.

En el mismo año otro grupo de investigadores liderados nuevamente por Vaz Fragoso (198) realizaron un estudio en el que clasificaron a los pacientes en función del percentil obtenido en el FEV<sub>1</sub> utilizando el método de LMS descrito por Stanojevic (87). Demostraron que sólo los pacientes que estaban por debajo del percentil 5 presentaban un riesgo aumentado de mortalidad (RR = 1,68, IC 95% 1,34 – 2,12), mientras que en los percentiles 10, 15, 20 y 25 el riesgo de mortalidad no estaba aumentado. Los resultados se reprodujeron tanto en los sujetos con edad entre los 40 y 64 años, como en sujetos de mayor edad.

En 2013, Wollmer y Engström (203) acreditaron que los sujetos diagnosticados de obstrucción únicamente con el cociente fijo no presentaron aumento de eventos cardiovasculares (RR = 1,38, IC 95% 0,86 – 2,20) ni de mortalidad (RR = 1,33, IC 95% 0,94 – 1,90), mientras que los sujetos con obstrucción por ambos criterios el riesgo de mortalidad sí estuvo aumentado de forma estadísticamente significativa (RR = 1,71, IC 95% 1,30 – 2,20).

En 2018, Çolak et al. (193) presentaron un estudio donde reclutaron a 95288 pacientes procedentes de una cohorte prospectiva danesa iniciada en 2003 y con datos de hasta 2013, con un rango de edad entre los 20 y 100 años, a los cuales se les realizó una espirometría forzada prebroncodilatadora. Analizaron como *end-point* primario las exacerbaciones severas de enfermedades pulmonares obstructivas, neumonías, enfermedad isquémica cardíaca, insuficiencia cardíaca y mortalidad por cualquier causa. En comparación con los pacientes sin obstrucción al flujo aéreo, los sujetos potencialmente infradiagnosticados presentaban mayor prevalencias de tabaquismo, asma, síntomas respiratorios y medicación inhalada (en todos los casos con diferencias clínicamente relevantes y estadísticamente significativas con un valor  $p = <0,0001$ ). En cuanto a los *end-points* primarios, estos pacientes presentaron mayor riesgo de neumonías (RR = 2,7, IC 95% 1,7 – 4,5), insuficiencia cardíaca (RR = 2,3, IC 95% 1,2 – 4,5) y mortalidad por cualquier

causa (RR = 3,1, IC 95% 2,1 – 4,6). En cambio, los sujetos potencialmente sobrediagnosticados presentaban un riesgo aumentado de exacerbaciones (RR = 2,6, IC 95% 1,8 – 3,8) y neumonías (RR = 1,5, IC 95% 1,3 – 1,8), pero no un mayor riesgo de patología cardiovascular ni aumento de mortalidad con respecto a la población sin obstrucción al flujo aéreo. En este grupo, cuando se realizó un análisis estratificado, sólo los pacientes sintomáticos presentaron un riesgo aumentado de patología cardiovascular y mortalidad. Los autores concluyeron que en los pacientes más jóvenes el uso de LIN identifica sujetos que pueden presentar mayor riesgo de desarrollar patología cardíaca y pulmonar y mayor riesgo de mortalidad.

### 3.3.3.2. Datos sobre función pulmonar.

En 2008, Cerveri et al (7) realizaron un estudio en el que los sujetos jóvenes clasificados como normales por el criterio fijo pero con obstrucción por el LIN presentaron, a los 9 años de seguimiento, mayor declive funcional que los sujetos con función pulmonar normal, presentando una incidencia mayor de sujetos con FEV<sub>1</sub> menor de 80% (5,7%) que en comparación con los sujetos sin obstrucción (1,9%).

Akkermans et al. (187) en 2012 publicaron un estudio en el que se incluyeron a 3324 pacientes y objetivaron que el declive de FEV<sub>1</sub> en los sujetos mayores de 40, que presentaron obstrucción por ambos criterios fue mayor (50 mL/año) que los sujetos con obstrucción sólo por el criterio fijo o sin obstrucción (21 mL/año en ambos grupos).

En 2014, Akkermans y colaboradores (194) publicaron un estudio en que objetivaron que el declive de la función pulmonar a los 5 años fue más elevado en los sujetos con FEV<sub>1</sub>/FVC <70% y <LIN (53,5 mL/año) que los sujetos sin obstrucción o datos discrepantes (entre 38,7 mL/año y 43,8 mL/año). El número de exacerbaciones e ingresos hospitalarios también fue superior en el grupo de pacientes con obstrucción por ambos criterios que en el resto de los grupos (26,8% vs 15,7%).



En 2016, Vaz Fragoso et al. (210) demostraron que usar el LIN para el diagnóstico de EPOC y evaluar la gravedad de la misma con el Z-Score del FEV<sub>1</sub> permite identificar a los sujetos con mayor declive funcional. Así los sujetos que presentaron EPOC, a medida que fue aumentando la gravedad de la misma, presentaban mayor respuesta en el FEV<sub>1</sub> postbroncodilatador (2,7% en sujetos sanos y 11,7% en sujetos con enfermedad grave), más grado de enfisema medido por TC de tórax (1,8% vs 11,0%), mayor grado de atrapamiento aéreo (12% vs 29,4%) y menor distancia realizada en la prueba de 6 minutos marcha.

#### 3.3.3.3. Datos sobre agudizaciones.

En el estudio de Akkermans y colaboradores de 2014 (194) objetivaron que el número de exacerbaciones e ingresos hospitalarios fue superior en el grupo de pacientes con obstrucción por ambos criterios que en los sujetos con datos discrepantes o no obstruidos (26,8% vs 15,7%).

#### 3.3.3.4. Datos sobre sintomatología.

Cerveri et al. (7) en el estudio comentado previamente, demostraron que los sujetos jóvenes clasificados como normales por el criterio fijo pero con obstrucción por el LIN a los 9 años de seguimiento presentaron en comparación con los sujetos sanos mayor incidencia de tos crónica o expectoración (14,3% vs 8,9%) y mayor utilización de medicación inhalada (24,1% vs 13,2%) o recursos hospitalarios (13,4% vs 5,6%).

Vaz Fragoso et al. en sus estudios publicados en 2010 y 2016 (209,210) demostraron los sujetos con FEV<sub>1</sub>/FVC <LIN y FEV<sub>1</sub> inferior al percentil 5 presentaban mayor riesgo de presentar sintomatología respiratoria asociada a EPOC (RR = 2,46, IC 95% 2,01–3,02) (191) y cuanto mayor era la gravedad de obstrucción medido por el Z-Score peor era la calidad de vida percibida por el paciente, con un mayor grado de disnea medido por el cuestionario mMRC, peor calidad de vida en los cuestionarios *St. George's Respiratory Questionnaire*

Score (SGRQ) y *Health-related quality of life* (HRQOL) y menor rendimiento en el ejercicio (210).





# **JUSTIFICACIÓN DE LA TESIS**

#### **4. JUSTIFICACIÓN DE LA TESIS.**

Como se ha desarrollado en las páginas precedentes, la interpretación de la espirometría forzada se realiza comparando los resultados obtenidos por el paciente con los valores teóricos que le corresponden ajustado a sus características antropométricas. Este valor teórico se obtiene a partir de unas ecuaciones de predicción (145) y deben utilizarse aquellos que más se adapten a nuestra área de trabajo.

Disponemos de numerosas ecuaciones de referencia en función del área en el que nos encontremos (Tabla 3). La SEPAR recomienda el uso de los valores de referencia de Casan et al. para niños, los de Roca et al. para adultos y García-Río et al. para poblaciones ancianas (1–3).

Sin embargo en el año 2012 se publicaron nuevas ecuaciones teóricas multiétnicas y de un rango de edad que va desde los 3 hasta los 95 años, en un trabajo multicéntrico en la que participaron centros de 33 países (4) que probablemente permita unificar de manera global las espirometrías.

Desde nuestro conocimiento, y tras la revisión bibliográfica realizada, no tenemos constancia de que existan estudios en nuestra población que hayan evaluado la validez de los diferentes puntos de corte recomendados por las diferentes guías con el valor Z-Score de las ecuaciones GLI<sub>2012</sub>.







# **OBJETIVOS DEL ESTUDIO**

## **5. OBJETIVOS DEL ESTUDIO.**

El objetivo principal de nuestro estudio es determinar la validez (sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo, valor predictivo negativo y área bajo la curva ROC) de los diferentes valores del cociente FEV<sub>1</sub>/FVC para el diagnóstico de obstrucción al flujo aéreo en diferentes rangos de edad en comparación con el *Gold-Standard*, siendo éste el valor *Z-Score* de -1.64 en el cociente FEV<sub>1</sub>/FVC.

Los objetivos secundarios fueron:

1. Tasas de sobrediagnóstico e infradiagnóstico de los diferentes valores del cociente FEV<sub>1</sub>/FVC para el diagnóstico de obstrucción al flujo aéreo en diferentes rangos de edad en comparación con el *Gold-Standard*.
2. Determinar la gravedad por el valor de *Z-Score* y comparar resultados con la clasificación actual, determinada por el porcentaje sobre el valor teórico del FEV<sub>1</sub>.
3. Determinar la correlación entre las ecuaciones recomendadas por la SEPAR y las ecuaciones de la GLL<sub>2012</sub>.





# **MATERIAL Y MÉTODOS**

## **6. MATERIAL Y MÉTODOS.**

### **6.1. MATERIAL Y MÉTODOS.**

Se realiza un estudio de evaluación de pruebas de diagnóstico sobre espirometrías forzadas realizadas a los pacientes de la Unidad de Neumología Pediátrica y del Servicio de Neumología del Hospital Universitario Los Arcos del Mar Menor (HULAMM). Los resultados obtenidos en la espirometría se aplican por una parte las fórmulas de Casan et al., Roca et al. y García-Río et al. en función de la edad del paciente y por otra parte las fórmulas de la GLI<sub>2012</sub>.

Ámbito de estudio: unicéntrico, en el servicio de Pediatría y Neumología del Hospital Los Arcos del Mar Menor.

### **6.2. SUJETOS DEL ESTUDIO (POBLACIÓN, CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN).**

Población: pacientes con un rango de edad  $\geq 6$  años, a los que se realice una espirometría con un grado de calidad A, B o C según la normativa de espirometría de la SEPAR.

Criterios de inclusión:

- Pacientes con edad  $\geq 6$  años.
- Periodo desde 1 de septiembre de 2016 hasta 31 de diciembre de 2016, ambos inclusive.

Criterios de exclusión:

- Realización de espirometrías no válidas.

### **6.3. ESTRATEGIA DE MUESTREO.**

No se realiza estrategia de muestreo puesto que se incluyen el 100% de las espirometrías realizadas durante el periodo de inclusión, puesto que se trata

de un estudio de evaluación de una prueba diagnóstica en el que el objetivo es comparar 2 ecuaciones para una misma muestra.

#### 6.4. VARIABLES DEL ESTUDIO.

Objetivo 1. Se evalúa la sensibilidad, especificidad, valor predictivo negativo (VPN), valor predictivo positivo (VPP) y área bajo la curva (ROC) de los diferentes valores del cociente FEV<sub>1</sub>/FVC, utilizando como *Gold Standar* el valor *Z-Score* ( $\leq 1,64$ ). Se realiza un subanálisis por sexos y rangos de edad ( $\geq 6 - < 20$  años,  $\geq 20 - < 65$  años,  $\geq 65$  años).

Objetivo 2. Cuantificar las tasas de sobrediagnóstico e infradiagnóstico en los diferentes rangos de edad. Se valora el porcentaje de sobrediagnóstico e infradiagnóstico al comparar los diferentes puntos de corte y el *Z-Score*.

Objetivo 3. Clasificar la gravedad de la obstrucción con el valor de *Z-Score* y comparar los resultados con la clasificación actual basado en el porcentaje del FEV<sub>1</sub> sobre el valor teórico. Se compara la prevalencia de los diferentes grados de obstrucción (leve, moderado, moderado-grave, grave y muy grave) medido con el porcentaje sobre el valor predicho y el *Z-Score*.

Objetivo 4. Determinar el grado de correlación entre GLI<sub>2012</sub> y fórmulas SEPAR mediante 3 métodos:

- 1) Coeficiente de correlación de *Pearson*.
- 2) Análisis visual con el test de *Bland-Altman*.
- 3) Diferencias promedio en el valor *Z-Score*.

En los 2 primeros métodos se analizan los valores FEV<sub>1</sub>, FVC, FEV<sub>1</sub>/FVC, el LIN y el valor *Z-Score* de cada parámetro, mientras que en el tercer método se analiza las diferencias en el valor *Z-Score* de FEV<sub>1</sub>, FVC y FEV<sub>1</sub>/FVC, considerando que existe diferencias clínicamente relevantes si son mayores a 0,5 puntos.

#### 6.5. ANÁLISIS ESTADÍSTICO.

Para el análisis estadístico se utilizaron los paquetes informáticos SPSS® versión 20 para Windows. Se realizó un análisis de validez en la edad pediátrica (6-18 años), rango de edad definida por la Organización Mundial de la Salud (OMS); y un análisis de validez y correlación en 3 rangos de edad delimitados por las ecuaciones de referencia recomendadas hasta el momento por la SEPAR (6-20, 20-65 y >65 años por las ecuaciones de Casan et al., Roca et al. y García-Río et al. respectivamente). Se realizará un análisis por subgrupos diferenciado por sexo. En primer lugar, se calculará la sensibilidad, especificidad, VPN, VPP y área ROC de cada valor del cociente FEV<sub>1</sub>/FVC en cada rango de edad.

Se realizó un análisis de las diferencias encontradas en el valor del Z-Score de cada parámetro al utilizar las ecuaciones de referencia de GLL<sub>2012</sub> con respecto a las ecuaciones empleadas actualmente.

Los resultados fueron expresados como medias  $\pm$  desviación estándar para las variables cuantitativas y como porcentajes para las cualitativas. Así mismo se calcularon los intervalos de confianza al 95% para las variables de resultados. La comparación entre variables cualitativas fue realizada mediante la prueba *Chi* cuadrado de *Pearson* o exacta de *Fisher*. La comparación entre variables cuantitativas y cualitativas se realizará mediante prueba *t-Student* o *U de Mann Whitney* si la variable cualitativa se distribuía de forma normal o no. La comparación entre variables cuantitativas se realizó mediante la prueba de comparación de medias para datos apareados. Todas las comparaciones se realizaron mediante prueba con contraste bilateral. El grado de concordancia entre las diferentes fórmulas se midió por el coeficiente *Pearson*, el análisis visual por el test de *Bland-Altman* y las diferencias promedio en el valor Z-Score.





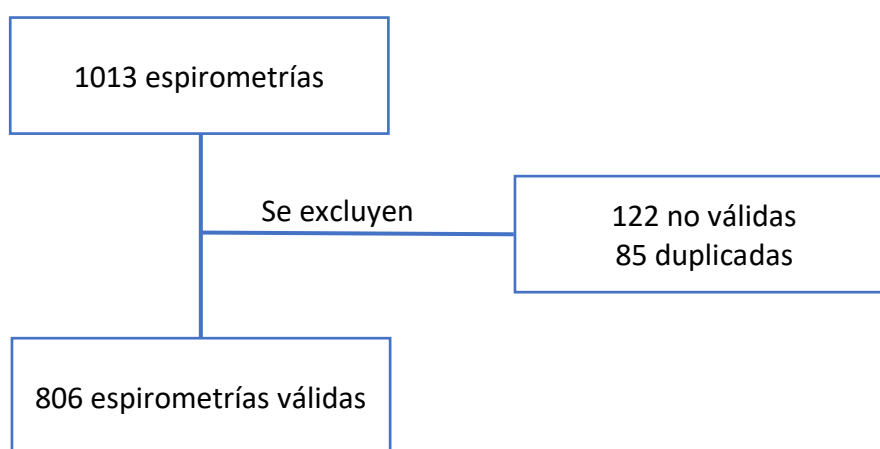


# **RESULTADOS**

## 7. RESULTADOS.

### 7.1. PERFIL DE PACIENTES.

En el periodo de septiembre de 2016 a diciembre de 2016 se realizaron en total 1013 espirometrías forzadas, de las cuales se excluyeron 122 por no cumplir los criterios de validez requeridos y 85 por haber sido realizadas por los mismos pacientes en momentos diferentes; resultando un total de 806 espirometrías válidas, 465 (57,7%) procedían de varones y 341 (42,3%) de mujeres.



La edad media fue de 40,4 años, con un rango de edad de 6 – 90 años, los resultados promedios  $\pm$  desviación estándar fueron: altura de  $154,8 \pm 16,6$  cm y peso de  $64,1 \pm 25,9$  Kg. Los valores promedios  $\pm$  desviación estándar de FEV<sub>1</sub>, FVC, FEV<sub>1</sub>/FVC y los valores de Z-Score de cada parámetro se resumen en la Tabla 20.

Parámetro	Global	$\geq 6 - <18$	$\geq 6 - <20$	$\geq 20 - <65$	$\geq 65$
FEV <sub>1</sub> (L)	$2,08 \pm 0,84$	$1,98 \pm 0,70$	$2,00 \pm 0,74$	$2,65 \pm 0,82$	$1,57 \pm 0,56$
FVC (L)	$2,67 \pm 1,03$	$2,28 \pm 0,82$	$2,31 \pm 0,86$	$3,51 \pm 0,98$	$2,28 \pm 0,73$
FEV <sub>1</sub> /FVC (%)	$78,5 \pm 12,4$	$87,2 \pm 7,0$	$87,2 \pm 7,1$	$75,5 \pm 9,8$	$69,3 \pm 12,8$
Z FEV <sub>1</sub> (SEPAR)	$-1,35 \pm 1,81$	$-0,68 \pm 1,15$	$-0,69 \pm 1,18$	$-1,61 \pm 1,51$	$-2,03 \pm 1,65$
Z FVC (SEPAR)	$-1,72 \pm 1,81$	$-0,92 \pm 1,20$	$-0,94 \pm 1,23$	$-1,44 \pm 1,39$	$-3,19 \pm 2,07$
Z FEV <sub>1</sub> /FVC (SEPAR)	$-0,41 \pm 1,76$	$-0,41 \pm 0,94$	$-0,65 \pm 1,08$	$0,04 \pm 1,89$	$-0,93 \pm 2,31$
Z FEV <sub>1</sub> (GLI <sub>2012</sub> )	$-1,13 \pm 1,25$	$-0,63 \pm 1,07$	$-0,64 \pm 1,08$	$-1,24 \pm 1,26$	$-1,74 \pm 1,21$
Z FVC (GLI <sub>2012</sub> )	$-0,95 \pm 1,16$	$-0,60 \pm 1,04$	$-0,61 \pm 1,06$	$-0,93 \pm 1,15$	$-1,48 \pm 1,13$
Z FEV <sub>1</sub> /FVC (GLI <sub>2012</sub> )	$-0,45 \pm 1,32$	$-0,05 \pm 1,16$	$-0,04 \pm 1,17$	$-0,62 \pm 1,31$	$-0,85 \pm 1,41$

Tabla 1. Valores promedios  $\pm$  desviación estándar.

**7.2. VALIDEZ DE LOS CRITERIOS FIJOS PARA DEFINIR OBSTRUCCIÓN.**

**7.2.1. RESULTADOS EN LA POBLACIÓN PEDIÁTRICA**

En el rango de edad de 6 hasta los 18 años se incluyeron 324 pacientes, 198 varones (61,1%) y 126 mujeres (38,9%), los resultados promedios  $\pm$  desviación estándar en altura fue de  $141,5 \pm 16,0$  cm y en el peso fue de  $40,6 \pm 15,6$  Kg. La prevalencia de obstrucción en este rango de edad con el LIN fue de 8,3% (n = 27). La tabla 21 muestra las prevalencias y los errores de clasificación con cada uno de los puntos de corte recomendados por GINA (90%), GEMA (85% y 80%) y otros puntos de corte analizados en nuestro estudio, así como la especificidad, sensibilidad, valor predictivo positivo, valor predictivo negativo y área bajo la curva (Área ROC) que se muestra de forma independiente en la Figura 10. En la Figura 11 se muestra la relación entre el FEV<sub>1</sub>/FVC obtenido por el paciente y el Z-Score de dicho cociente. Se marcan los diferentes puntos de corte y su relación con el valor -1,64 del Z-Score de GLI<sub>2012</sub>.

	90%	85%	80%	79%	78%	77%	76%	75%	LIN
<b>Pacientes con obstrucción (n)</b>	212	112	38	32	26	21	15	13	27
<b>Prevalencia</b>	65,4%	34,6%	11,7%	9,8%	8,0%	6,5%	4,6%	4,0%	8,3%
<b>Sobrediagnóstico</b>	185 +57,1%	85 +26,2%	12 +3,7%	6 +1,9%	3 +0,9%	2 +0,6%	0	0	
<b>Infradiagnóstico</b>	0	0	1 -0,3%	1 -0,3%	4 -1,2%	8 -2,5%	12 -3,7%	14 -4,3%	
<b>Sensibilidad</b>	100%	100%	96,3%	96,3%	85,2%	70,4%	55,6%	48,1%	
<b>Especificidad</b>	37,7%	71,4%	96,0%	98,0%	99,0%	99,3%	100%	100%	
<b>VPP</b>	12,7%	24,1%	68,4%	81,3%	88,5%	90,5%	100%	100%	
<b>VPN</b>	100%	100%	99,7%	99,7%	98,7%	97,4%	96,1%	95,5%	
<b>Área ROC</b>	0,689	0,857	0,961	0,971	0,921	0,848	0,778	0,741	

*Tabla 2. Prevalencias y errores en la clasificación con los diferentes puntos de corte. Sensibilidad, especificidad, VPP, VPN y área bajo la curva ROC de cada parámetro.*

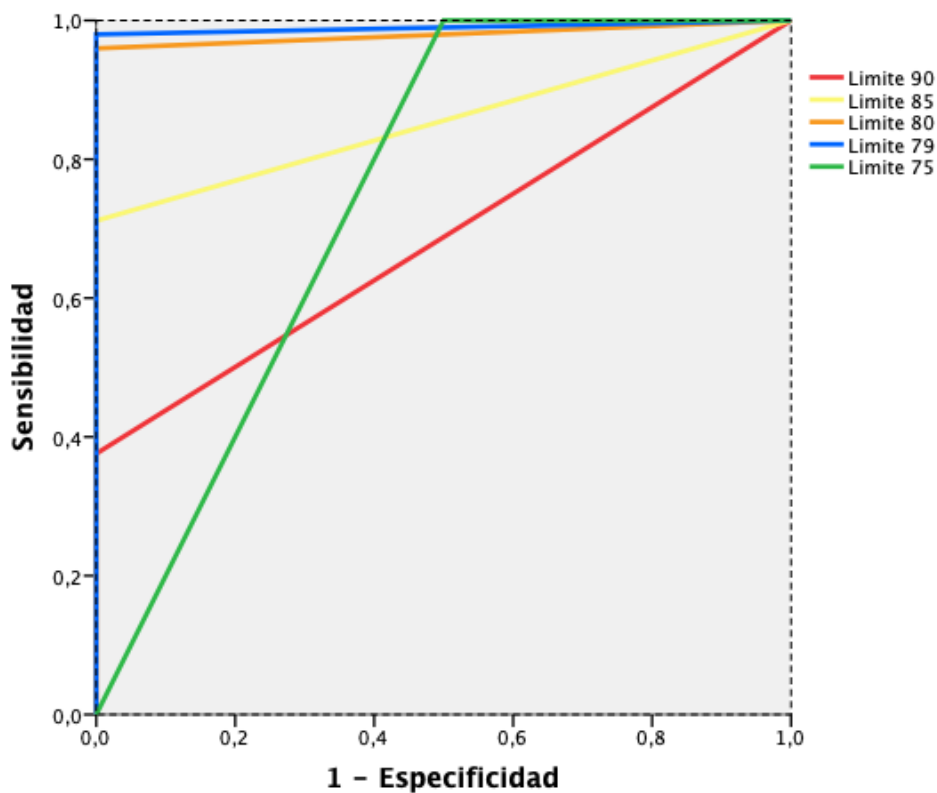


Figura 1. Curvas ROC de los diferentes puntos de corte.

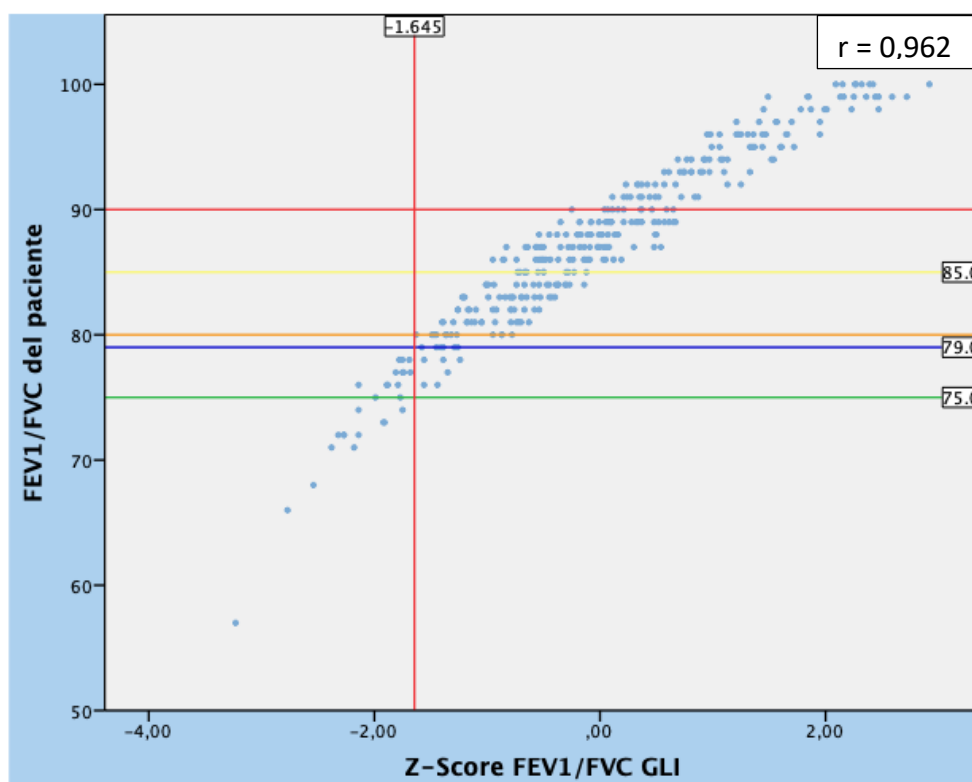


Figura 2. Relación FEV<sub>1</sub>/FVC con Z-Score FEV<sub>1</sub>/FVC con las ecuaciones GLI<sub>2012</sub>.

### 7.2.1.1. Resultados en varones.

En la Tabla 22 y las Figuras 12 y 13 se muestran los resultados en los varones.

Varones	90%	85%	80%	79%	78%	77%	76%	75%	LIN
<b>Pacientes con obstrucción (n)</b>	145	82	25	20	16	14	10	9	14
<b>Prevalencia</b>	73,2%	41,4%	12,6%	10,1%	8,1%	7,1%	5,1%	4,5%	7,1%
<b>Sobrediagnóstico</b>	131 +66,2%	68 +34,3%	11 +5,6%	6 +3,0%	3 +1,5%	2 +1,0%	0	0	
<b>Infradiagnóstico</b>	0	0	0	0	1 -0,5%	2 -1,0%	4 -2,0%	5 -2,5%	
<b>Sensibilidad</b>	100%	100%	100%	100%	92,9%	85,7%	71,4%	64,3%	
<b>Especificidad</b>	28,8%	63,0%	94,0%	96,7%	98,4%	98,9%	100%	100%	
<b>VPP</b>	9,7%	17,1%	56,0%	70,0%	81,3%	85,7%	100%	100%	
<b>VPN</b>	100%	100%	100%	100%	99,5%	98,9%	97,8%	97,4%	
<b>Área ROC</b>	0,644	0,815	0,970	0,984	0,956	0,923	0,857	0,821	

Tabla 3. Prevalencias y errores en la clasificación con los diferentes puntos de corte. Sensibilidad, especificidad, VPP, VPN y área bajo la curva ROC de cada parámetro.

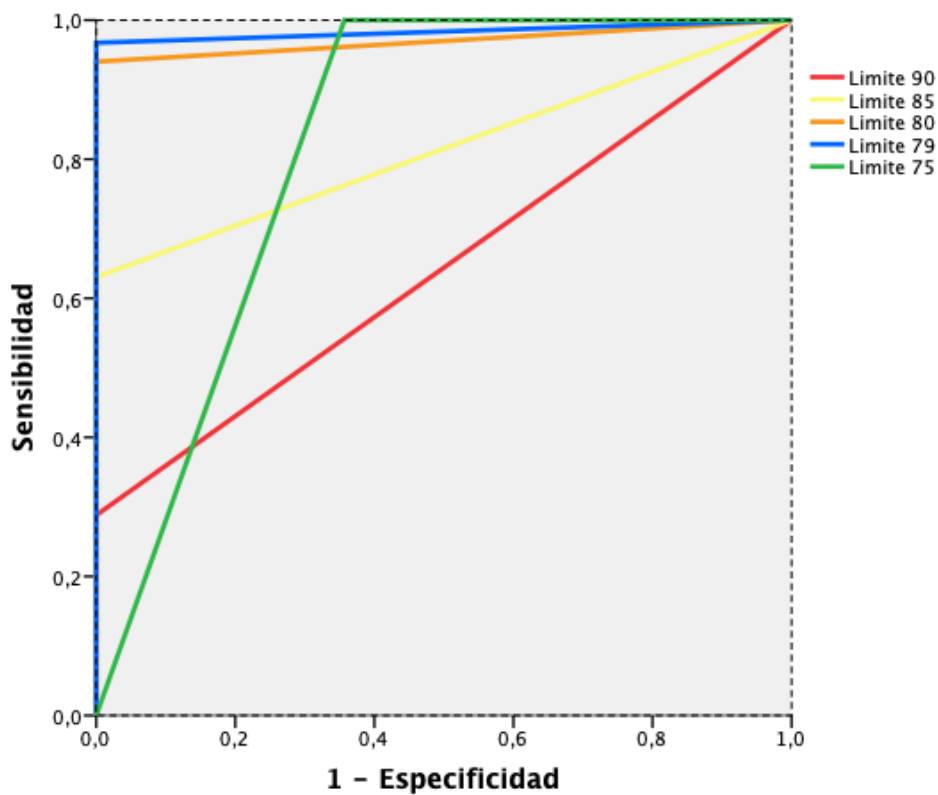


Figura 3. Curvas ROC de los diferentes parámetros en varones.

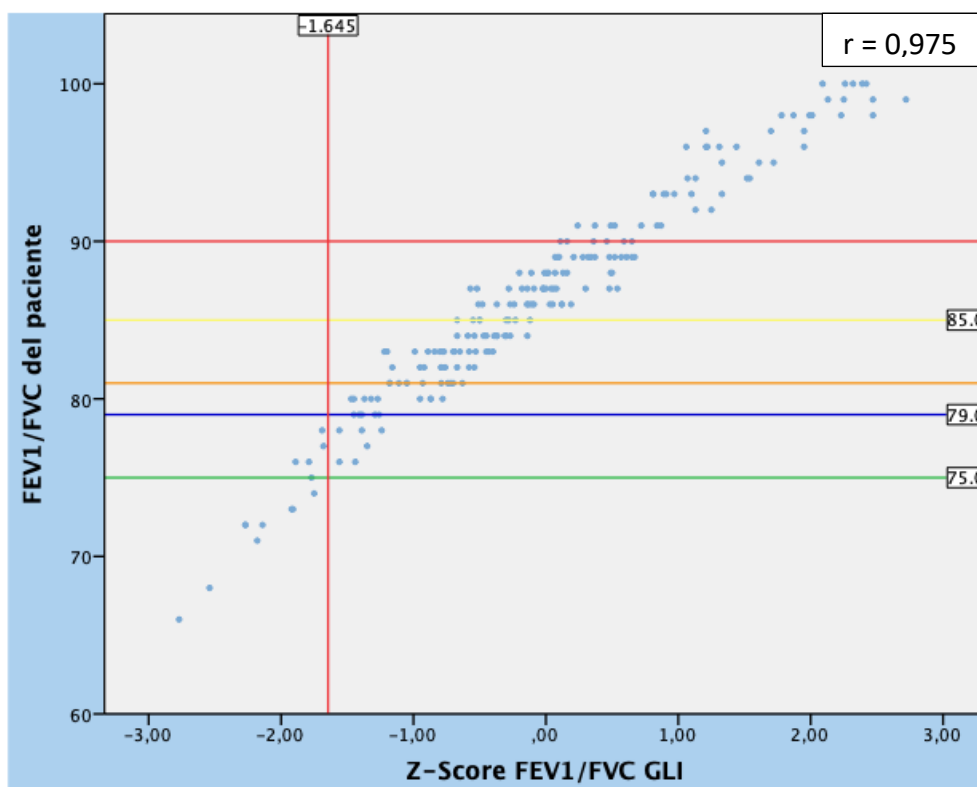


Figura 4. Relación FEV<sub>1</sub>/FVC con Z-Score FEV<sub>1</sub>/FVC con las ecuaciones GLI<sub>2012</sub>.

7.2.1.2. Resultados en mujeres.

En la Tabla 23 y las Figuras 14 y 15 se muestran los resultados en las mujeres.

Mujeres	90%	85%	80%	79%	78%	77%	76%	75%	LIN
<b>Pacientes con obstrucción (n)</b>	67	30	13	13	11	8	6	4	13
<b>Prevalencia</b>	53,2%	23,8%	10,3%	9,5%	7,9%	5,6%	4,0%	3,1%	10,3%
<b>Sobrediagnóstico</b>	54 +42,9%	17 +13,5%	1 +0,8%	0	0	0	0	0	
<b>Infradiagnóstico</b>	0	0	0	0	2 -1,6%	5 -4,0%	7 -5,6%	9 -7,1%	
<b>Sensibilidad</b>	100%	100%	92,3%	100%	83,3%	58,3%	41,7%	30,8%	
<b>Especificidad</b>	52,2%	85,0%	99,1%	100%	100%	100%	100%	100%	
<b>VPP</b>	19,4%	43,3%	92,3%	100%	100%	100%	100%	100%	
<b>VPN</b>	100%	100%	99,1%	100%	98,3%	95,8%	94,2%	92,6%	
<b>Área ROC</b>	0,759	0,921	0,996	1,000	0,917	0,792	0,708	0,667	

Tabla 4. Prevalencias y errores en la clasificación con los diferentes puntos de corte. Sensibilidad, especificidad, VPP, VPN y área bajo la curva ROC de cada parámetro.



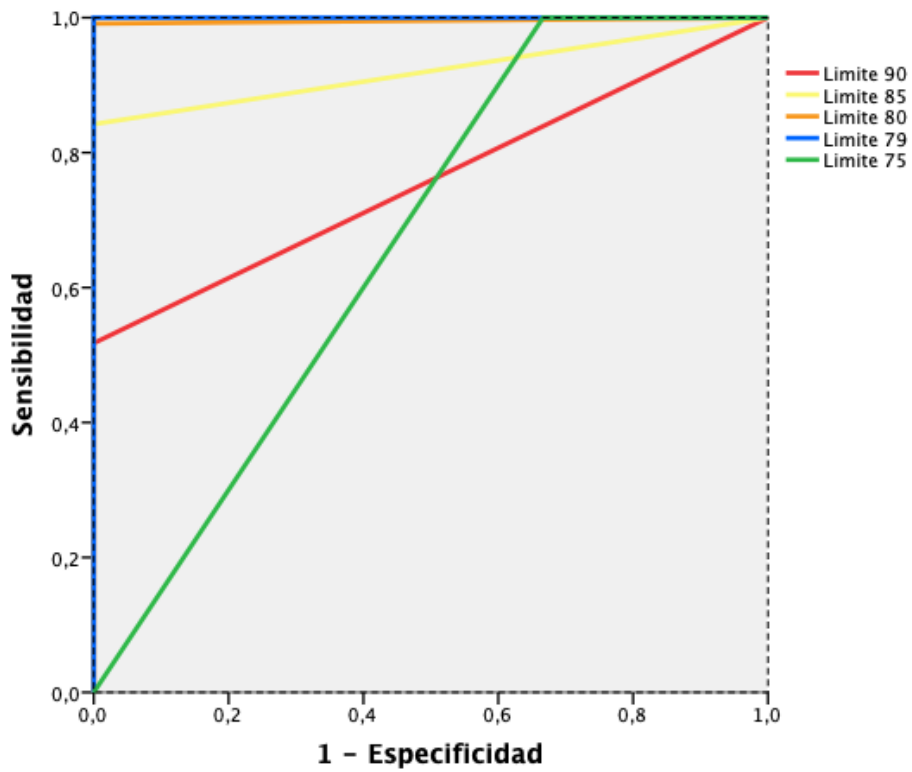


Figura 5. Curva ROC de los diferentes parámetros en mujeres.

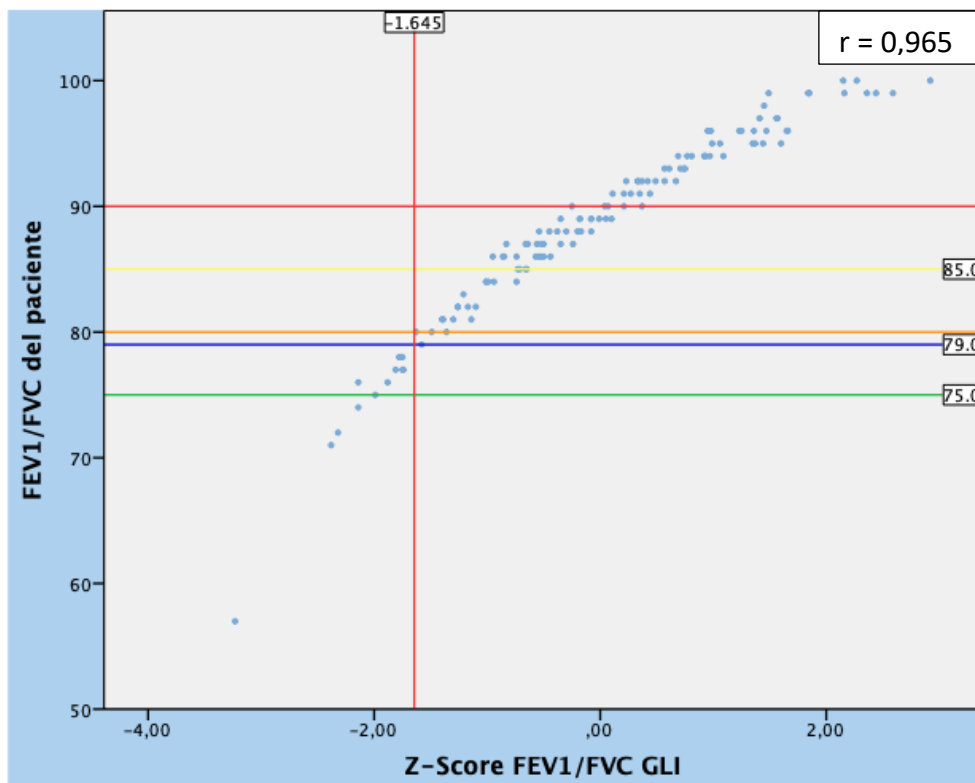


Figura 6. Relación FEV<sub>1</sub>/FVC con Z-Score FEV<sub>1</sub>/FVC con las ecuaciones GLI<sub>2012</sub>.

### 7.2.2. RESULTADOS EN FUNCIÓN DE LOS RANGOS DE EDAD DEFINIDOS POR LAS ECUACIONES DE LA SEPAR.

En la tabla 24 se presenta los pacientes incluidos en función del rango de edad, proporción de varones, altura y peso promedios, así como la prevalencia de obstrucción con el LIN.

	≥ 6 – <20	≥ 20 – <90	
		≥ 20 – <65	≥ 65 – <90
<b>n</b>	329	254	223
<b>Varones, n (%)</b>	201 (61,1%)	135 (53,1%)	129 (57,8%)
<b>Altura (cm)</b>	141,8 ± 16,3	166,7 ± 8,9	160,5 ± 8,6
<b>Peso (kg)</b>	41,0 ± 16,0	81,8 ± 20,5	80,0 ± 15,7
<b>Prevalencia de obstrucción; n (%)</b>	27 (8,2%)	51 (20,1%)	58 (26%)

*Tabla 5. Porcentaje de varones, altura y peso promedios, prevalencia de obstrucción.*

En los siguientes apartados se exponen los resultados obtenidos en función del rango de edad, en las tablas se especifican la sensibilidad, especificidad, VPN, VPP y área bajo la curva, a nivel global como en varones y mujeres y en las figuras se muestra el área ROC de los diferentes parámetros y la relación FEV<sub>1</sub>/FVC del paciente con el valor Z-Score de dicho cociente con las ecuaciones GLL<sub>2012</sub>.

#### 7.2.2.1. Resultados en el rango de edad de ≥6 – <20.

En este rango de edad se incluyeron 329 pacientes, de los cuales 201 (61,1%) fueron varones y 128 (38,9%) mujeres. En la tabla 25 y las figuras 16 y 17 se muestran los resultados en los sujetos con un rango de edad de 6 y 20 años.

$\geq 6 - <20$	90%	85%	80%	79%	78%	77%	76%	75%	LIN
<b>Pacientes con obstrucción (n)</b>	214	113	38	33	27	22	16	13	27
<b>Prevalencia</b>	65,0%	34,3%	11,9%	10,0%	8,2%	6,7%	4,8%	4,3%	8,2%
<b>Sobrediagnóstico</b>	187 +56,8%	85 +25,8%	12 +3,6%	6 +1,8%	3 +0,9%	2 +0,6%	0	0	
<b>Infradiagnóstico</b>	0	0	0	0	3 -0,9%	7 -2,1%	11 -3,3%	13 4,0%	
<b>Sensibilidad</b>	100%	100%	100%	100%	88,9%	74,7%	59,2%	51,8%	
<b>Especificidad</b>	38,1%	71,5%	96,0%	98,0%	99,0%	99,3%	100%	100%	
<b>VPP</b>	12,6%	23,9%	69,3%	81,8%	88,9%	90,9%	100%	100%	
<b>VPN</b>	100%	100%	100%	100%	99,0%	97,7%	96,5%	95,9%	
<b>Área ROC</b>	0,690	0,858	0,980	0,990	0,939	0,867	0,796	0,759	

Tabla 6. Prevalencias y errores en la clasificación con los diferentes puntos de corte. Sensibilidad, especificidad, VPP, VPN y área bajo la curva ROC de cada parámetro.

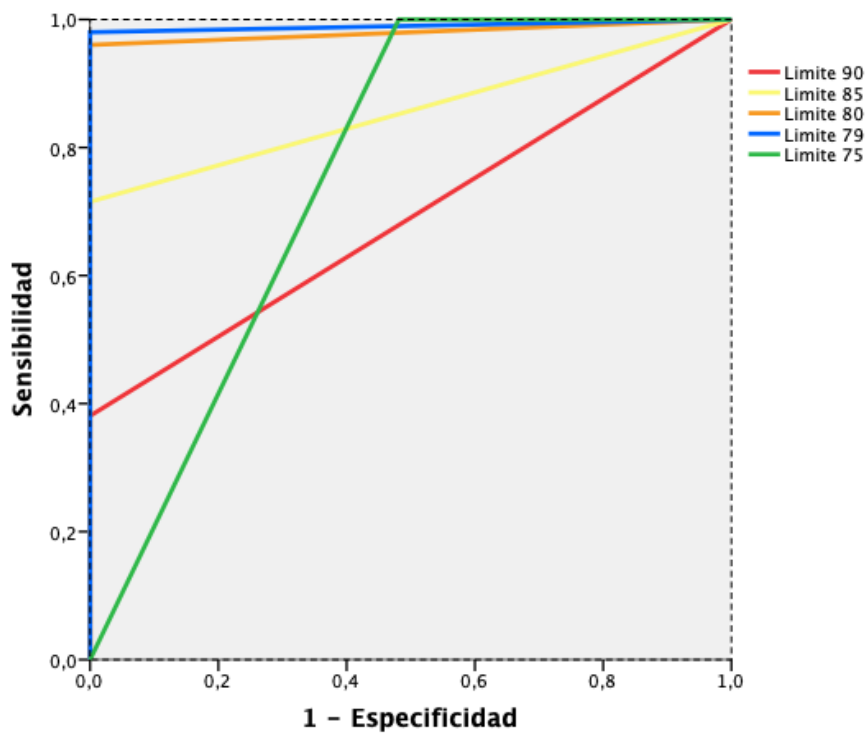


Figura 7. Curvas ROC de los diferentes puntos de corte.

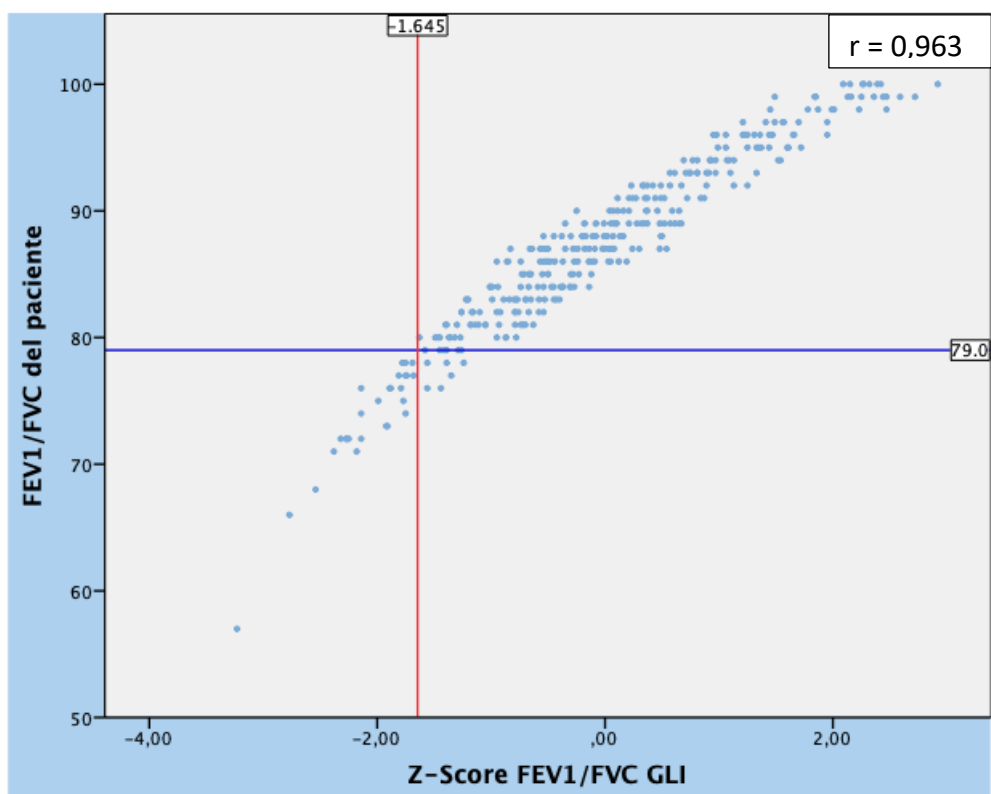


Figura 8. Relación FEV<sub>1</sub>/FVC con Z-Score FEV<sub>1</sub>/FVC con las ecuaciones GLI<sub>2012</sub>.

#### 7.2.2.1.1. Resultados en varones.

En la tabla 26 y las figuras 18 y 19 se muestran los resultados en los varones con una edad entre los 6 y los 20 años (n = 201).

Varones	90%	85%	80%	79%	78%	77%	76%	75%	LIN
<b>Pacientes con obstrucción (n)</b>	146	82	25	20	16	14	10	9	14
<b>Prevalencia</b>	72,6%	40,8%	12,4%	10%	8,0%	7,0%	5,0%	4,5%	7,0%
<b>Sobrediagnóstico</b>	132 +65,7%	68 +33,8%	11 +5,5%	6 +3,0%	3 +1,5%	2 +1,0%	0	0	
<b>Infradiagnóstico</b>	0	0	0	0	1 -0,5%	2 -1,0%	4 -2,0%	5 -2,5%	
<b>Sensibilidad</b>	100%	100%	100%	100%	92,9%	85,7%	71,4%	64,3%	
<b>Especificidad</b>	29,4%	63,6%	94,1%	96,7%	98,4%	98,9%	100%	100%	
<b>VPP</b>	9,6%	17,1%	56,0%	70,0%	81,3%	85,7%	100%	100%	
<b>VPN</b>	100%	100%	100%	100%	99,4%	98,9%	97,8%	97,4%	
<b>Área ROC</b>	0,647	0,818	0,971	0,984	0,956	0,923	0,857	0,821	

Tabla 7. Prevalencias y errores en la clasificación con los diferentes puntos de corte. Sensibilidad, especificidad, VPP, VPN y área bajo la curva ROC de cada parámetro.

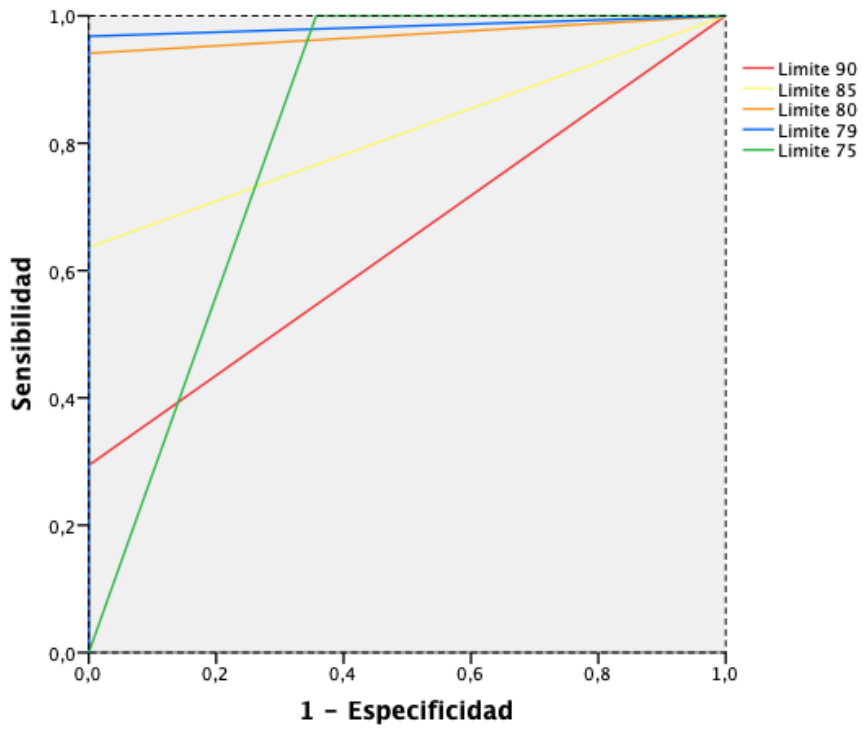


Figura 9. Curva ROC de los diferentes parámetros en varones.

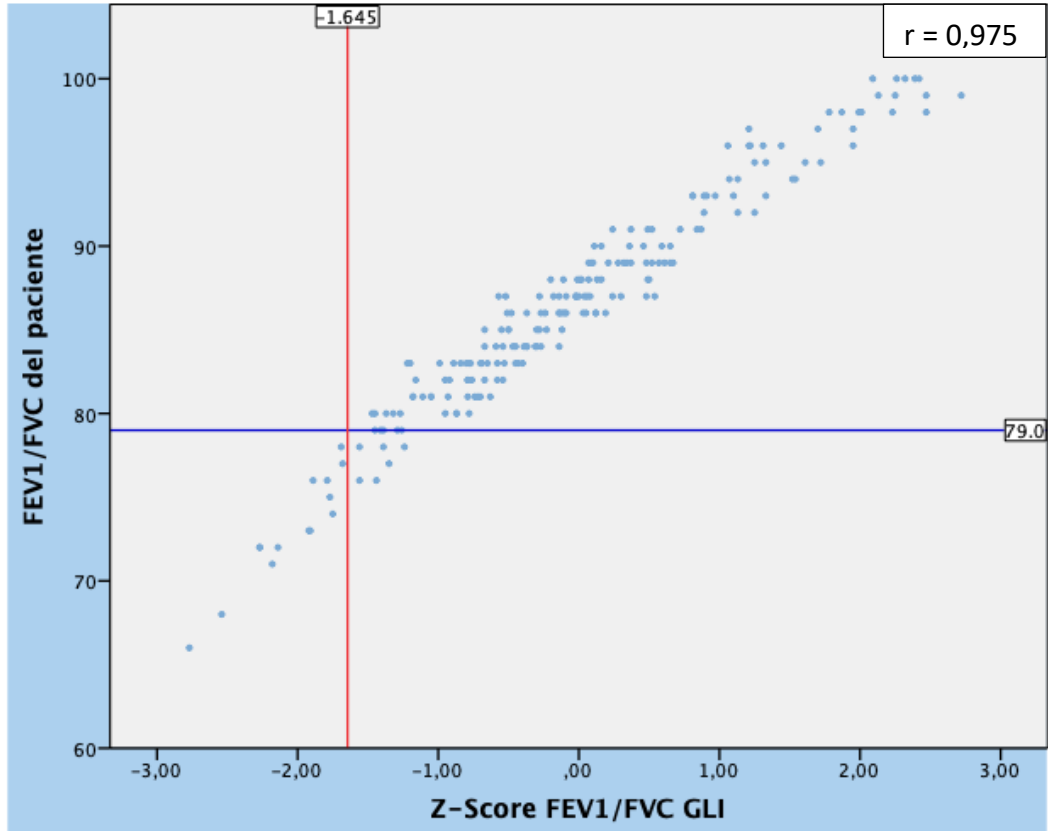


Figura 10. Relación FEV<sub>1</sub>/FVC con Z-Score FEV<sub>1</sub>/FVC con las ecuaciones GLI<sub>2012</sub>.

## 7.2.2.1.1. Resultados en mujeres.

En la tabla 27 y las figuras 20 y 21 se muestran los resultados en las mujeres con una edad entre los 6 y los 20 años (n = 128).

Mujeres	90%	85%	80%	79%	78%	77%	76%	75%	LIN
<b>Pacientes con obstrucción (n)</b>	68	31	14	13	11	8	6	5	13
<b>Prevalencia</b>	53,1%	24,2%	10,9%	10,1%	8,6%	6,3%	4,7%	3,9%	10,1%
<b>Sobrediagnóstico</b>	55 +43,0%	18 +14,1%	1 +0,8%	0	0	0	0	0	
<b>Infradiagnóstico</b>	0	0	0	0	2 -1,6%	5 -3,9%	7 -5,5%	8 -6,3%	
<b>Sensibilidad</b>	100%	100%	100%	100%	84,6%	61,6%	46,2%	38,5%	
<b>Especificidad</b>	52,2%	84,3%	99,1%	100%	100%	100%	100%	100%	
<b>VPP</b>	19,1%	41,9%	92,9%	100%	100%	100%	100%	100%	
<b>VPN</b>	100%	100%	100%	100%	98,3%	95,8%	94,3%	93,5%	
<b>Área ROC</b>	0,761	0,922	0,996	1,000	0,923	0,808	0,731	0,692	

Tabla 8. Prevalencias y errores en la clasificación con los diferentes puntos de corte. Sensibilidad, especificidad, VPP, VPN y área bajo la curva ROC de cada parámetro.

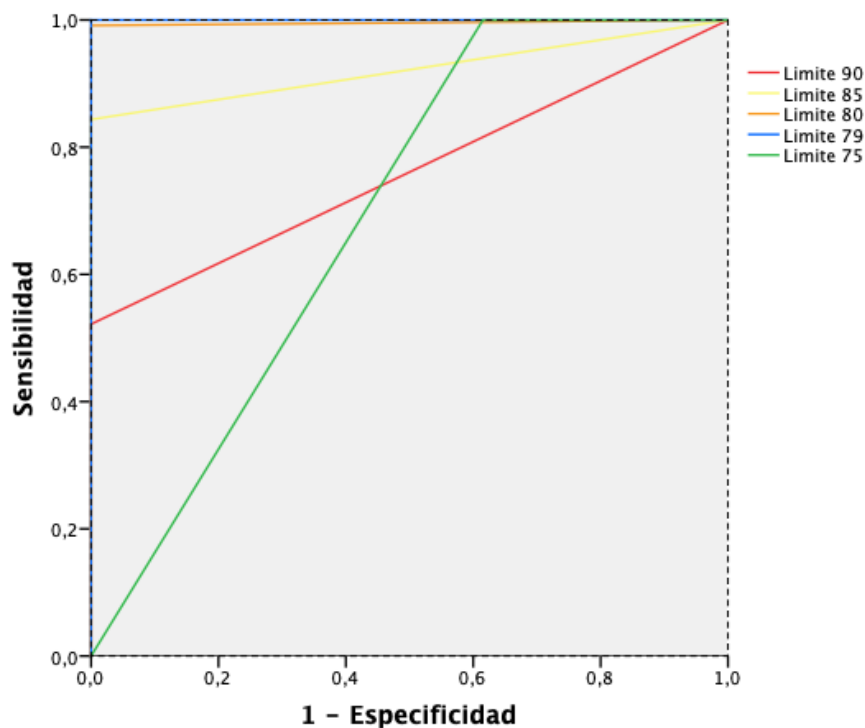


Figura 11. Curva ROC de los diferentes parámetros en mujeres.

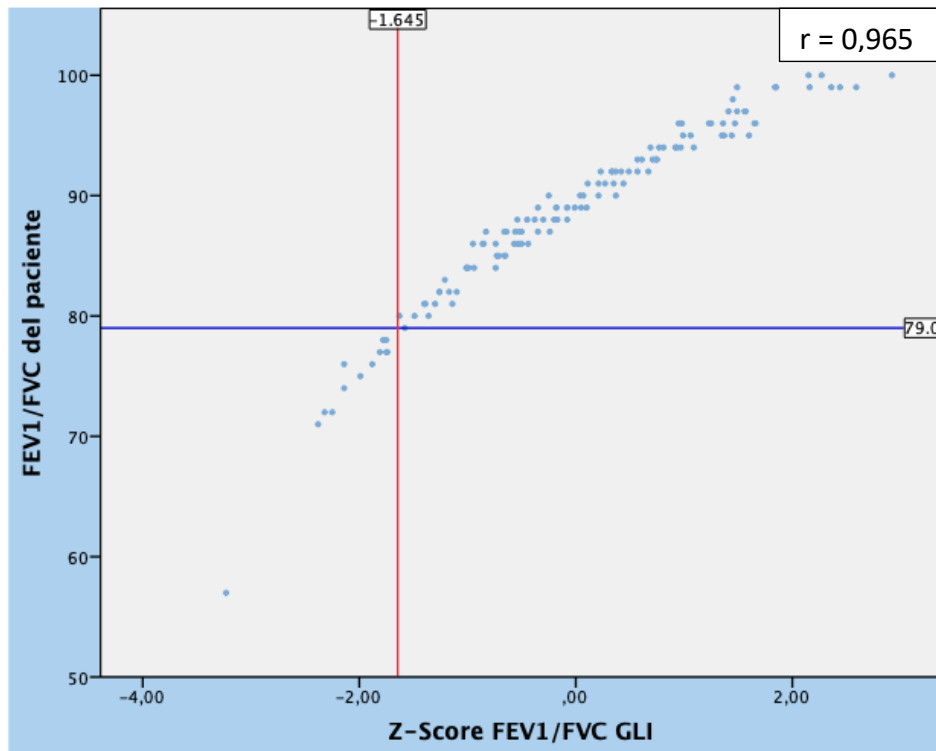


Figura 12. Relación FEV<sub>1</sub>/FVC con Z-Score FEV<sub>1</sub>/FVC con las ecuaciones GLI<sub>2012</sub>.

7.2.2.2. Resultados en el rango de edad de ≥20 – <65 años.

En este rango de edad se incluyeron 254 pacientes, de los cuales 135 (53,1%) fueron varones y 119 (46,9%) fueron mujeres. En la tabla 28 y las figuras 22 y 23 se muestran los resultados en los pacientes con una edad mayor o igual a los 20 y menor de los 65 años.

≥ 20 - <65 años	75%	70%	69%	68%	67%	66%	65%	60%	LIN
<b>Pacientes con obstrucción (n)</b>	105	64	54	51	46	44	36	22	51
<b>Prevalencia</b>	41,3%	25,2%	21,3%	20,1%	18,1%	17,3%	14,2%	8,7%	20,1%
<b>Sobrediagnóstico</b>	54 +21,3%	16 +6,3%	7 +2,8%	6 +2,4%	2 +0,8%	2 +0,8%	0	0	
<b>Infradiagnóstico</b>	0	3 -1,2%	4 -1,6%	6 -2,4%	7 -2,8%	9 -3,5%	15 -5,9%	29 -11,4%	
<b>Sensibilidad</b>	100%	94,1%	92,2%	88,2%	86,3%	82,4%	70,6%	43,1%	
<b>Especificidad</b>	73,4%	92,1%	96,6%	97,0%	99,0%	99,0%	100%	100%	
<b>VPP</b>	48,6%	75%	87,0%	88,2%	95,7%	95,5%	100%	100%	
<b>VPN</b>	100%	98,4%	98,0%	97,0%	96,6%	95,7%	93,1%	87,5%	
<b>Área ROC</b>	0,867	0,931	0,944	0,926	0,926	0,907	0,853	0,716	

Tabla 9. Prevalencias y errores en la clasificación con los diferentes puntos de corte. Sensibilidad, especificidad, VPP, VPN y área bajo la curva ROC de cada parámetro.

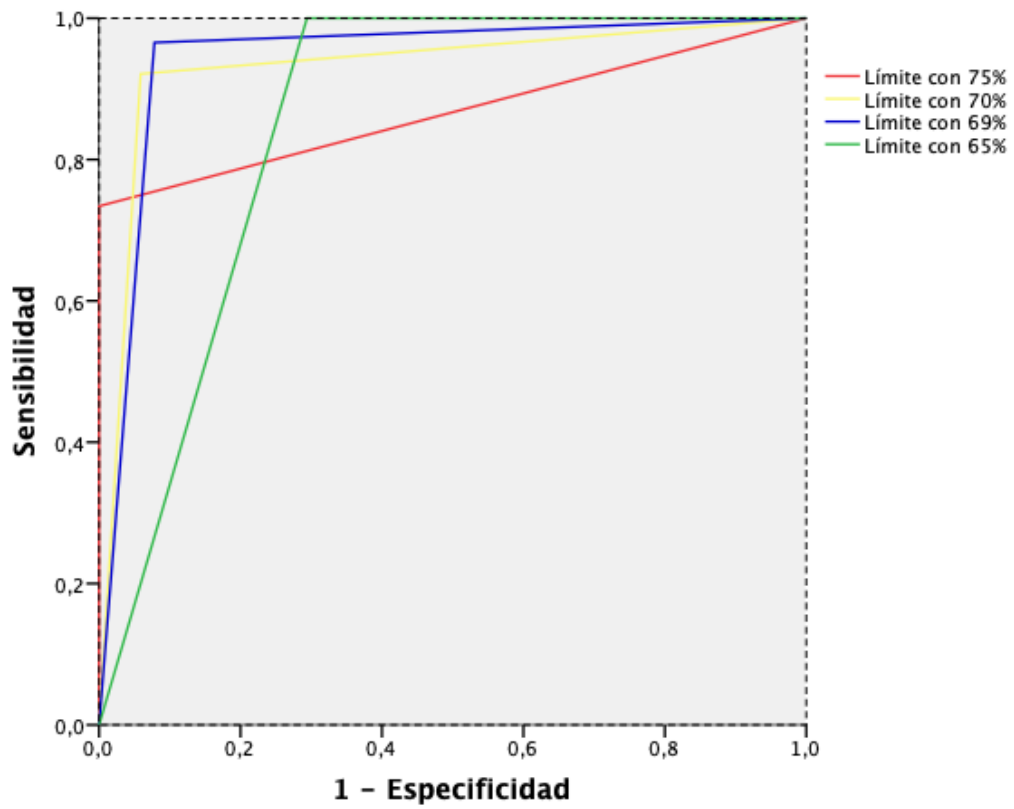


Figura 13. Curva ROC de los diferentes puntos de corte.



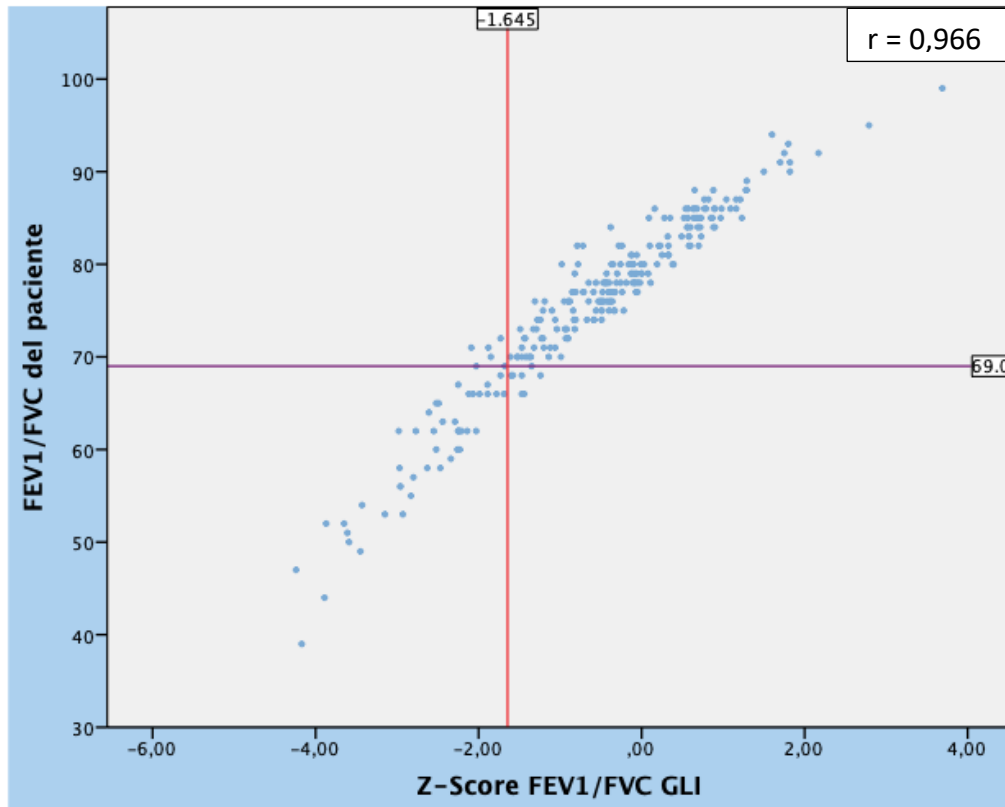


Figura 14. Relación FEV<sub>1</sub>/FVC con Z-Score FEV<sub>1</sub>/FVC con las ecuaciones GLI<sub>2012</sub>.

7.2.2.2.1. Resultados en varones.

En la tabla 29 y las figuras 24 y 25 se muestran los resultados en los varones con una edad mayor o igual a los 20 y menor de los 65 años (n = 135).

Varones	75%	70%	69%	68%	67%	66%	65%	60%	LIN
<b>Pacientes con obstrucción (n)</b>	64	41	36	34	31	30	25	17	31
<b>Prevalencia</b>	47,4%	30,4%	26,7%	25,2%	23,0%	22,2%	18,5%	12,6%	22,9%
<b>Sobrediagnóstico</b>	33 +24,4%	10 +7,4%	5 +3,7%	5 +3,7%	2 +1,5%	2 +1,5%	0	0	
<b>Infradiagnóstico</b>	0	0	0	2 -1,5%	2 -1,5%	3 -2,2%	6 -4,4%	14 -10,4%	
<b>Sensibilidad</b>	100%	100%	100%	93,5%	93,5%	90,3%	80,6%	54,8%	
<b>Especificidad</b>	68,3%	90,4%	95,2%	95,2%	98,1%	98,1%	100%	100%	
<b>VPP</b>	48,4%	75,6%	86,1%	85,3%	93,5%	93,3%	100%	100%	
<b>VPN</b>	100%	100%	100%	98,0%	98,1%	97,1%	94,5%	88,1%	
<b>Área ROC</b>	0,841	0,952	0,976	0,944	0,958	0,942	0,903	0,774	

Tabla 10. Prevalencias y errores en la clasificación con los diferentes puntos de corte. Sensibilidad, especificidad, VPP, VPN y área bajo la curva ROC de cada parámetro.

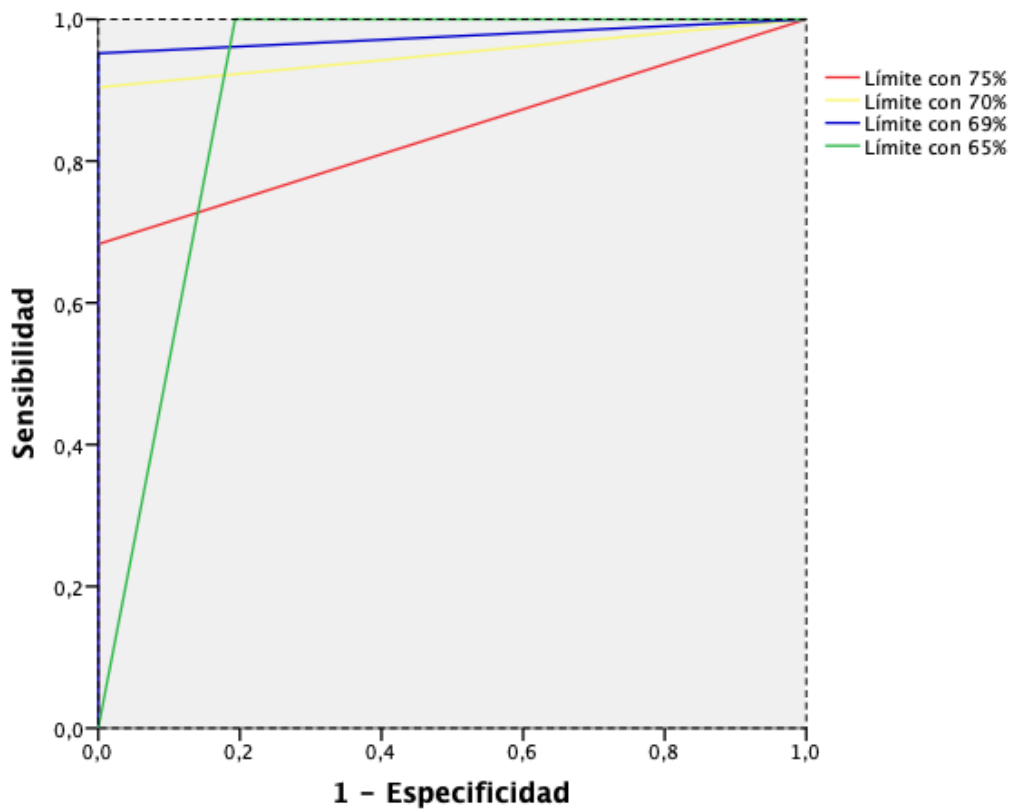


Figura 15. Curva ROC de los diferentes puntos de corte.

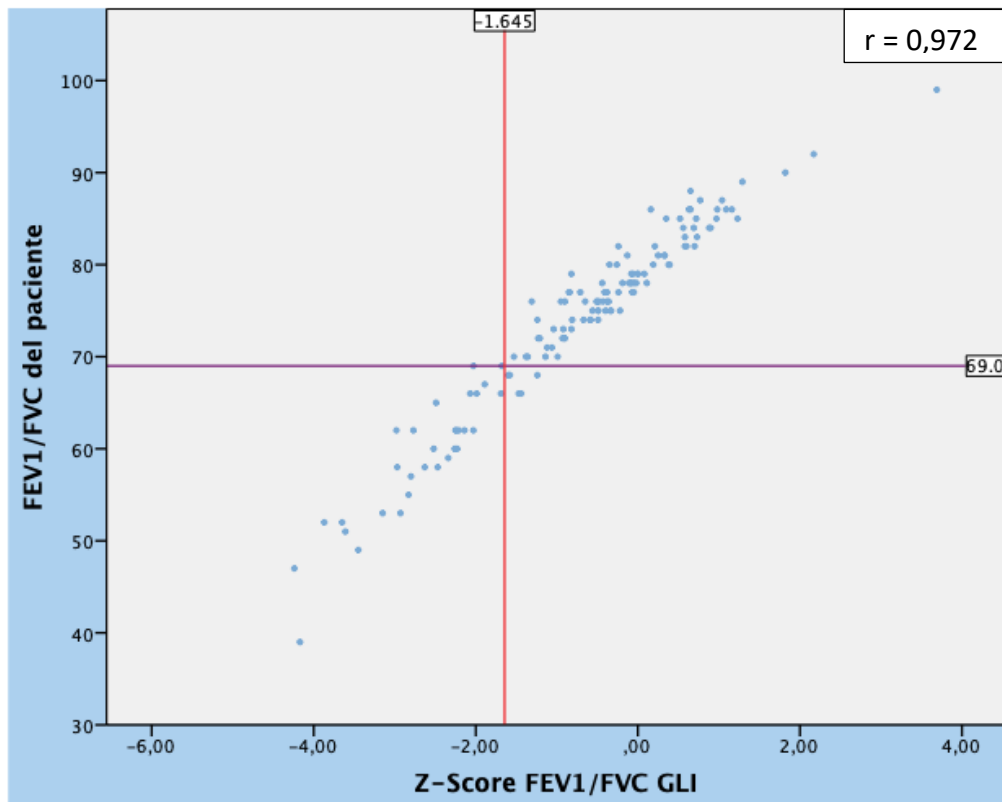


Figura 16. Relación entre FEV<sub>1</sub>/FVC con Z-Score FEV<sub>1</sub>/FVC con las ecuaciones GLI<sub>2012</sub>.

7.2.2.2.2. Resultados en mujeres.

En la tabla 30 y las figuras 26 y 27 se muestran los resultados en las mujeres con una edad mayor o igual a los 20 y menor de los 65 años (n = 119).

Mujeres	75%	70%	69%	68%	67%	66%	65%	60%	LIN
<b>Pacientes con obstrucción (n)</b>	41	23	18	17	15	14	11	5	20
<b>Prevalencia</b>	34,5%	19,3%	15,1%	14,3%	12,6%	11,8%	9,2%	4,2%	16,8%
<b>Sobrediagnóstico</b>	21 +17,6%	6 +5,0%	2 +1,7%	1 +0,8%	0	0	0	0	
<b>Infradiagnóstico</b>	0	3 -2,5%	4 -3,4%	4 -3,4%	5 -4,2%	6 -5,0%	9 -7,6%	15 -12,6%	
<b>Sensibilidad</b>	100%	85,0%	80,0%	80,0%	75,0%	70,0%	55,0%	25,0%	
<b>Especificidad</b>	78,8%	93,9%	98,0%	99,0%	100%	100%	100%	100%	
<b>VPP</b>	48,8%	73,9%	88,9%	94,1%	100%	100%	100%	100%	
<b>VPN</b>	100%	96,9%	96,0%	96,1%	95,2%	94,3%	91,7%	86,8%	
<b>Área ROC</b>	0,894	0,895	0,890	0,895	0,875	0,850	0,775	0,625	

Tabla 11. Prevalencias y errores en la clasificación con los diferentes puntos de corte. Sensibilidad, especificidad, VPP, VPN y área bajo la curva ROC de cada parámetro.

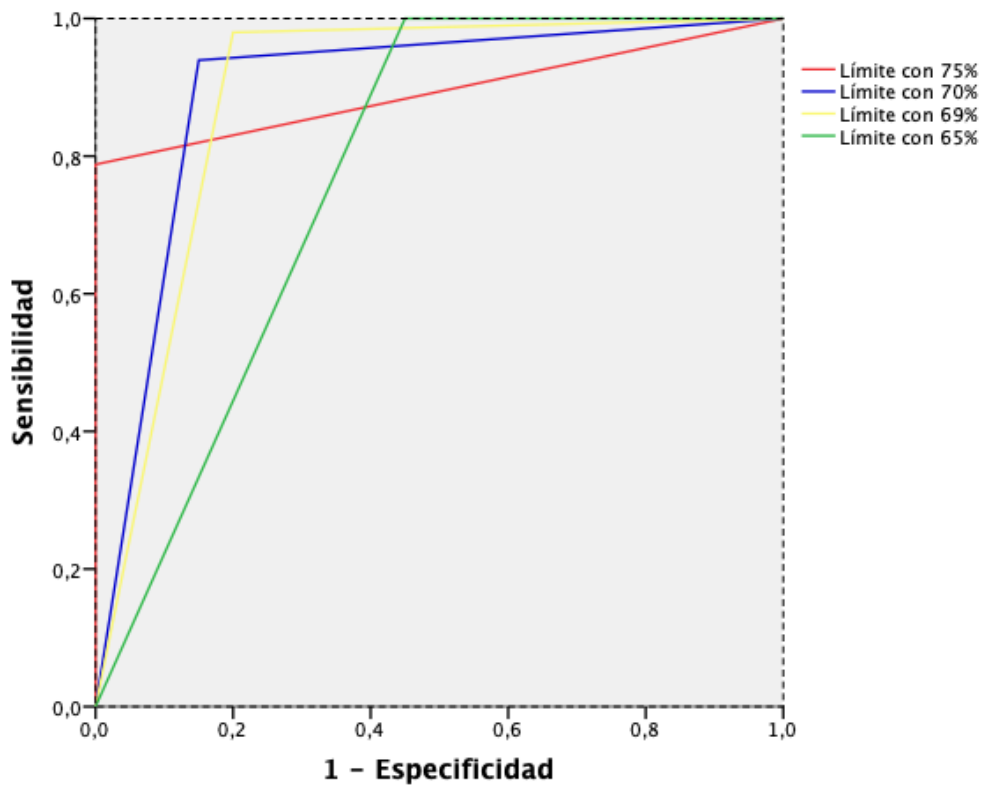


Figura 17. Curva ROC de los diferentes puntos de corte.

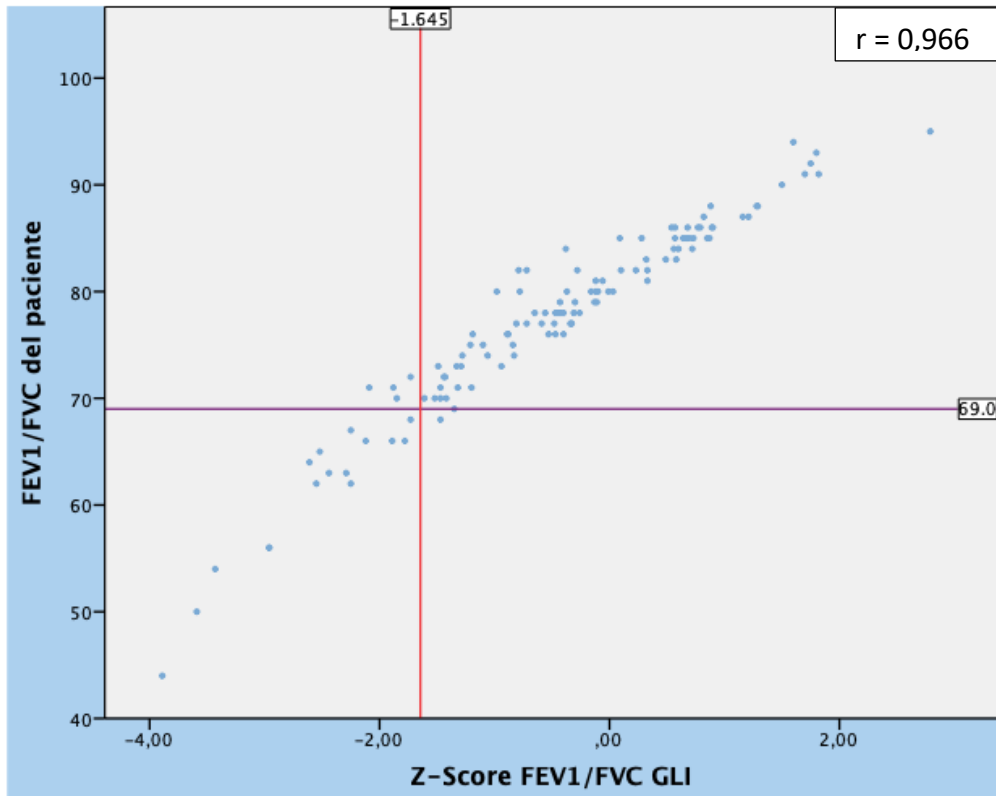


Figura 18. Relación FEV<sub>1</sub>/FVC con Z-Score FEV<sub>1</sub>/FVC con las ecuaciones GLI<sub>2012</sub>.

En este rango de edad realizamos una subdivisión en 2 grupos, aquellos con edad comprendida ente  $\geq 20 - < 45$  años y los que tenían una edad  $\geq 45 - < 65$  años.

7.2.2.2.3. Resultados en el rango de edad de  $\geq 20 - < 45$  años.

En la tabla 31 y las figuras 28 y 29 se muestran los resultados en los pacientes con edad comprendida entre los 20 y 45 años (n = 66).

	$\geq 20 - < 45$ años	75%	74%	73%	72%	71%	70%	LIN
<b>Pacientes con obstrucción (n)</b>	21	19	17	16	13	11	14	
<b>Prevalencia</b>	31,8%	28,8%	25,8%	24,2%	19,7%	16,7%	21,2%	
<b>Sobrediagnóstico</b>	7 +10,6%	5 +7,6%	3 +4,5%	2 +3,0%	0	0		
<b>Infradiagnóstico</b>	0	0	0	0	1 -1,5%	3 -4,5%		
<b>Sensibilidad</b>	100%	100%	100%	100%	92,9%	78,6%		

CRITERIO DE OBSTRUCCIÓN AL FLUJO AÉREO EN LA ESPIROMETRÍA FORZADA.

<b>Especificidad</b>	86,5%	90,4%	94,2%	96,2%	100%	100%	
<b>VPP</b>	66,7%	73,7%	82,4%	87,5%	100%	100%	
<b>VPN</b>	100%	100%	100%	100%	98,1%	94,5%	
<b>Área ROC</b>	0,933	0,952	0,971	0,981	0,964	0,893	

Tabla 12. Prevalencias y errores en la clasificación con los diferentes puntos de corte. Sensibilidad, especificidad, VPP, VPN y área bajo la curva ROC de cada parámetro.

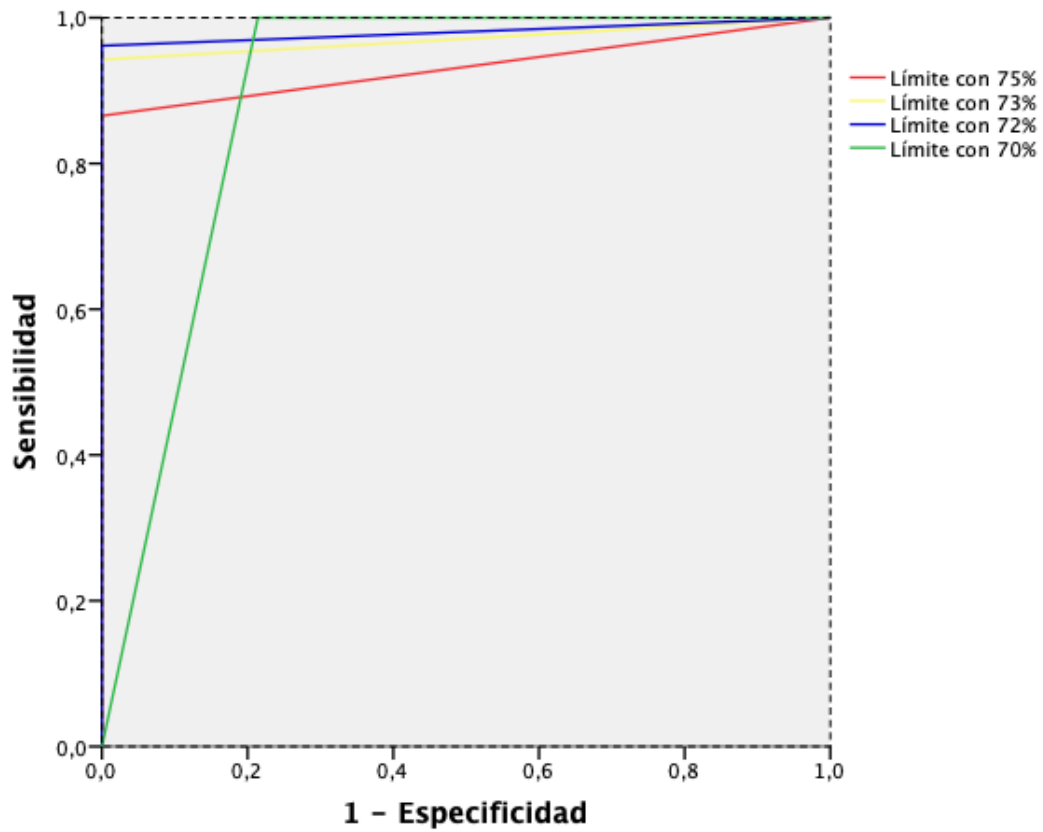


Figura 19. Curva ROC de los diferentes puntos de corte.

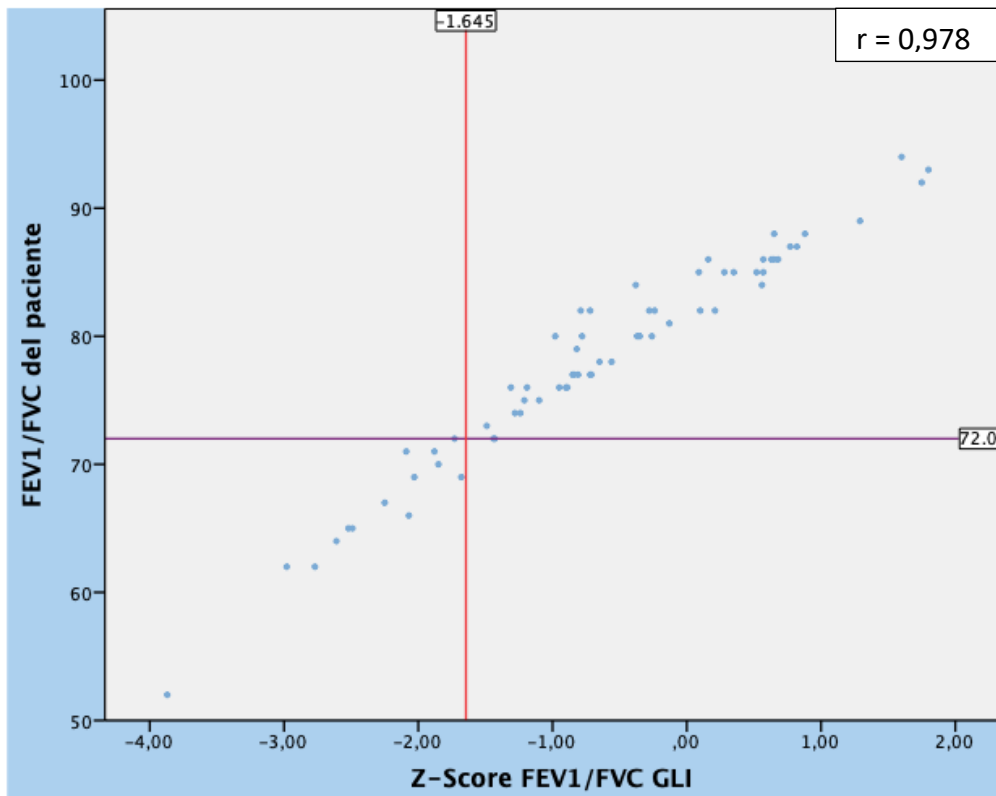


Figura 20. Relación FEV<sub>1</sub>/FVC con Z-Score FEV<sub>1</sub>/FVC con las ecuaciones GLI<sub>2012</sub>.

7.2.2.2.4. Resultados en el rango de edad de ≥45 – <65 años.

En la tabla 32 y las figuras 30 y 31 se muestran los resultados en las mujeres con una edad mayor o igual a los 45 y menor de los 65 años (n = 188).

≥ 45 - <65 años	75%	70%	69%	68%	67%	66%	65%	60%	LIN
<b>Pacientes con obstrucción (n)</b>	84	53	44	43	38	37	30	21	37
<b>Prevalencia</b>	44,7%	28,2%	23,4%	22,9%	20,2%	19,7%	16,0%	11,2%	19,7%
<b>Sobrediagnóstico</b>	47 +25,0%	16 +8,5%	7 +3,7%	6 +3,2%	2 +1,1%	2 +1,1%	0	0	
<b>Infradiagnóstico</b>	0	0	0	0	1 -0,5%	2 -1,1%	7 -3,7%	16 -8,5%	
<b>Sensibilidad</b>	100%	100%	100%	100%	97,3%	94,6%	81,1%	56,8%	
<b>Especificidad</b>	68,9%	89,4%	95,4%	96,0%	98,7%	98,7%	100%	100%	
<b>VPP</b>	44,0%	69,8%	84,1%	86,0%	94,7%	94,6%	100%	100%	
<b>VPN</b>	100%	100%	100%	100%	99,3%	98,7%	95,6%	90,4%	
<b>Área ROC</b>	0,844	0,947	0,977	0,980	0,980	0,966	0,905	0,784	

Tabla 13. Prevalencias y errores en la clasificación con los diferentes puntos de corte. Sensibilidad, especificidad, VPP, VPN y área bajo la curva ROC de cada parámetro.

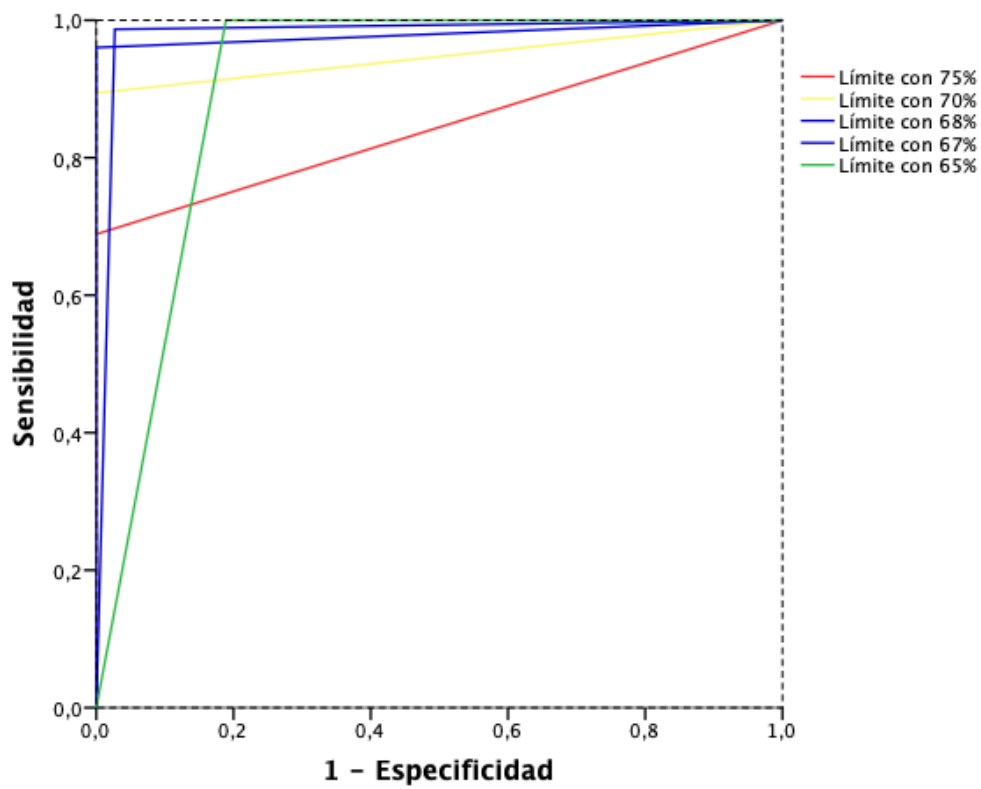


Figura 21. Curva ROC de los diferentes puntos de corte.

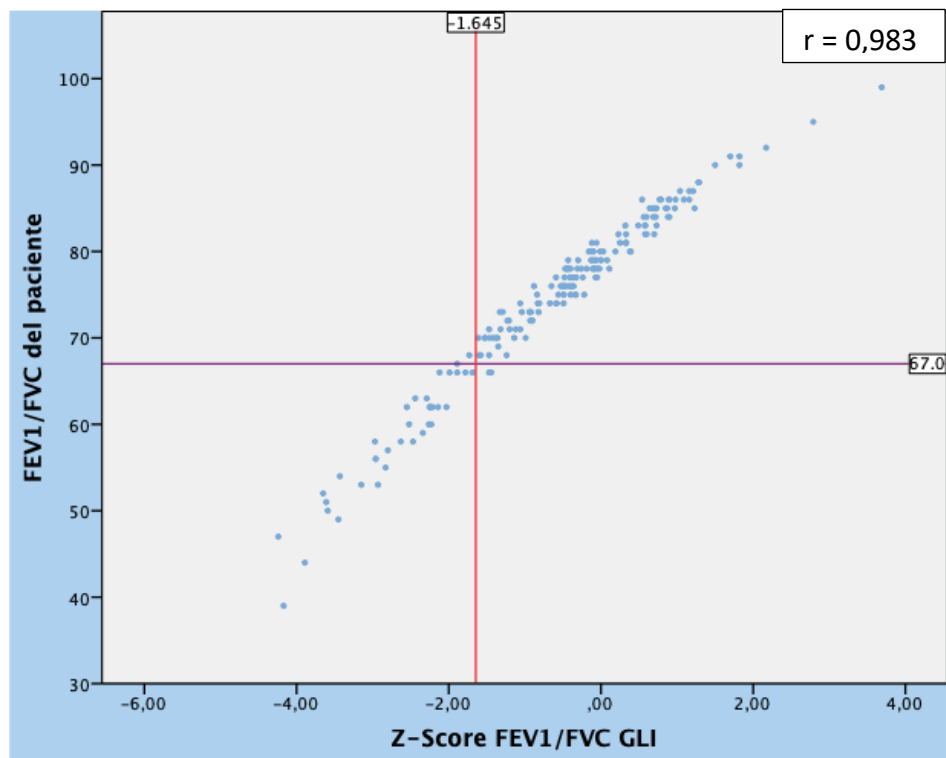


Figura 22. Relación FEV<sub>1</sub>/FVC con Z-Score FEV<sub>1</sub>/FVC con las ecuaciones GLI<sub>2012</sub>.



7.2.2.3. Resultados en el rango de edad de  $\geq 65$  años

En este rango de edad se incluyeron 223 pacientes, de los cuales 129 (57,8%) fueron varones y 94 (42,2%) mujeres. En la tabla 33 y las figuras 32 y 33 se muestran los resultados en los pacientes con una edad mayor o igual a los 65 años.

$\geq 65$ años	75%	70%	65%	64%	63%	62%	61%	60%	LIN
<b>Pacientes con obstrucción (n)</b>	144	109	74	69	64	59	57	53	58
<b>Prevalencia</b>	65,6%	48,9%	33,2%	30,9%	28,7%	26,5%	25,6%	23,8%	26,0%
<b>Sobrediagnóstico</b>	86 +38,6%	51 +22,9%	16 +7,2%	11 +4,9%	6 +2,7%	3 +1,3%	1 +0,4%	0	
<b>Infradiagnóstico</b>	0	0	0	0	0	2 -0,9%	2 -0,9%	5 -2,2%	
<b>Sensibilidad</b>	100%	100%	100%	100%	100%	96,6%	96,6%	91,4%	
<b>Especificidad</b>	47,9%	69,1%	90,3%	93,3%	96,4%	98,2%	99,4%	100%	
<b>VPP</b>	40,3%	53,1%	78,4%	84,1%	90,6%	94,9%	98,2%	100%	
<b>VPN</b>	100%	100%	100%	100%	100%	98,8%	98,8%	97,1%	
<b>Área ROC</b>	0,739	0,845	0,952	0,967	0,982	0,974	0,980	0,957	

Tabla 14. Prevalencias y errores en la clasificación con los diferentes puntos de corte. Sensibilidad, especificidad, VPP, VPN y área bajo la curva ROC de cada parámetro.

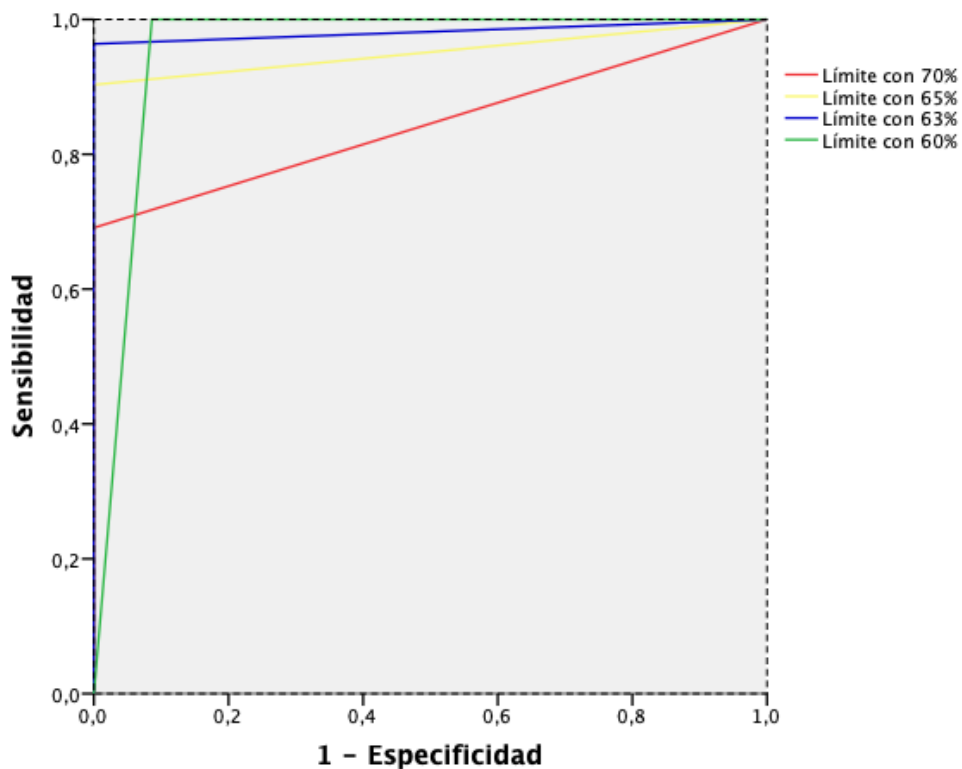


Figura 23. Curva ROC de los diferentes puntos de corte.

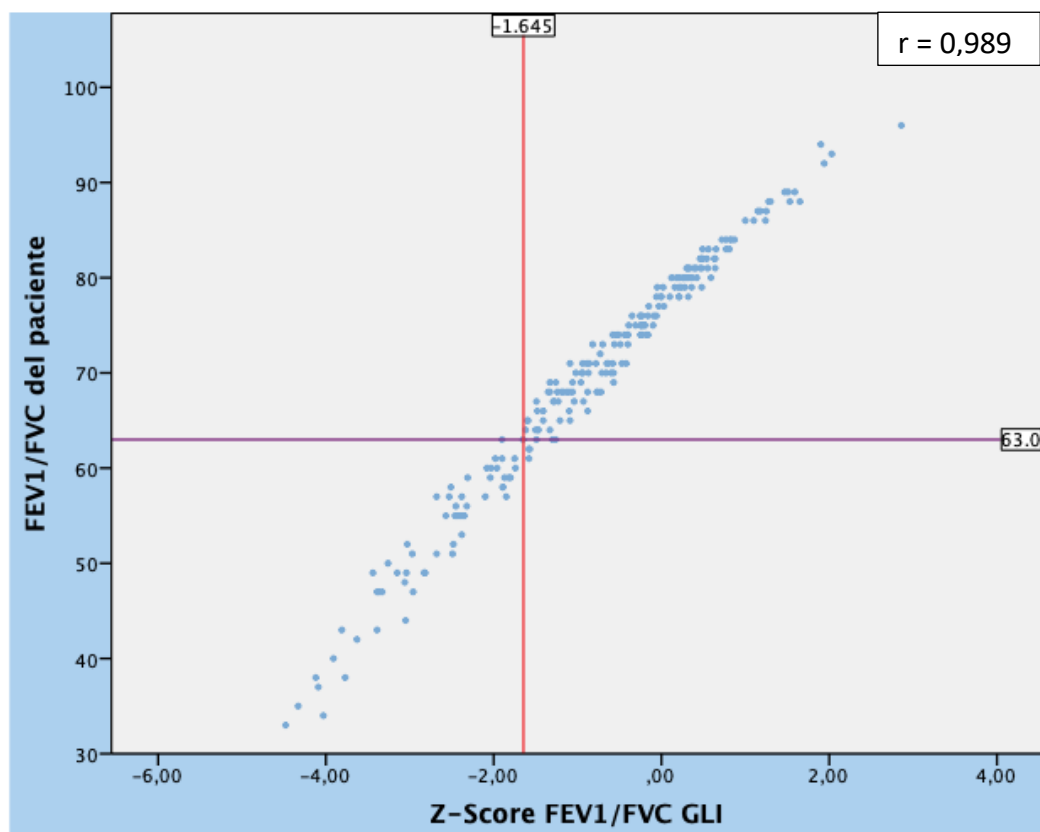


Figura 24. Relación FEV<sub>1</sub>/FVC con Z-Score FEV<sub>1</sub>/FVC con las ecuaciones GLI<sub>2012</sub>.

7.2.2.3.1. Resultados en varones.

En la tabla 34 y las figuras 34 y 35 se muestran los resultados en los varones con una edad mayor o igual a los 65 años (n = 129).

Varones	75%	70%	65%	64%	63%	62%	61%	60%	LIN
<b>Pacientes con obstrucción (n)</b>	100	81	60	58	54	49	47	44	48
<b>Prevalencia</b>	77,5%	62,8%	46,5%	45,0%	41,9%	38,0%	36,4%	34,1%	37,2 %
<b>Sobrediagnóstico</b>	52 +40,3%	33 +25,6%	12 +9,3%	10 +7,8%	6 4,7%	3 +2,3%	1 0,8%	0	
<b>Infradiagnóstico</b>	0	0	0	0	0	2 -1,6%	2 -1,6%	4 -3,1%	
<b>Sensibilidad</b>	100%	100%	100%	100%	100%	95,8%	95,8%	91,7%	
<b>Especificidad</b>	35,8%	59,3%	85,2%	87,6%	92,6%	96,3%	98,8%	100%	
<b>VPP</b>	48,0%	59,3%	80,0%	82,8%	88,9%	93,9%	97,9%	100%	
<b>VPN</b>	100%	100%	100%	100%	100%	97,5%	97,5%	95,3%	

Área ROC	0,679	0,796	0,926	0,938	0,963	0,961	0,973	0,958	
----------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	--

Tabla 15. Prevalencias y errores en la clasificación con los diferentes puntos de corte. Sensibilidad, especificidad, VPP, VPN y área bajo la curva ROC de cada parámetro.

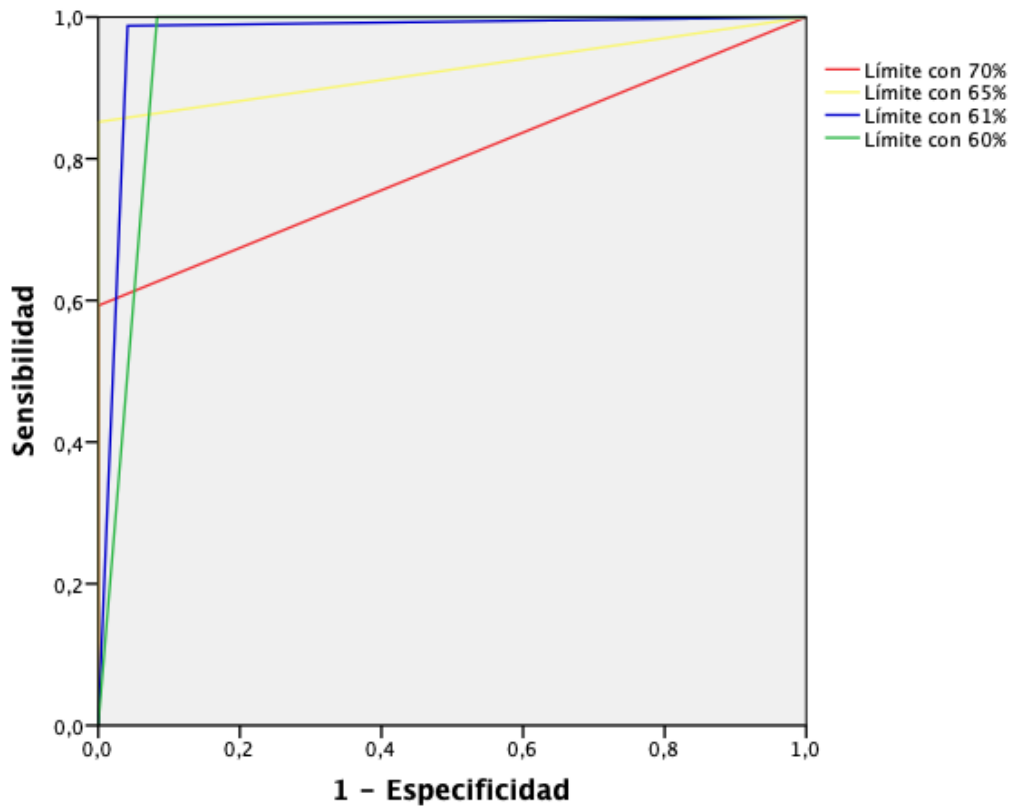


Figura 25. Curva ROC de los diferentes puntos de corte.

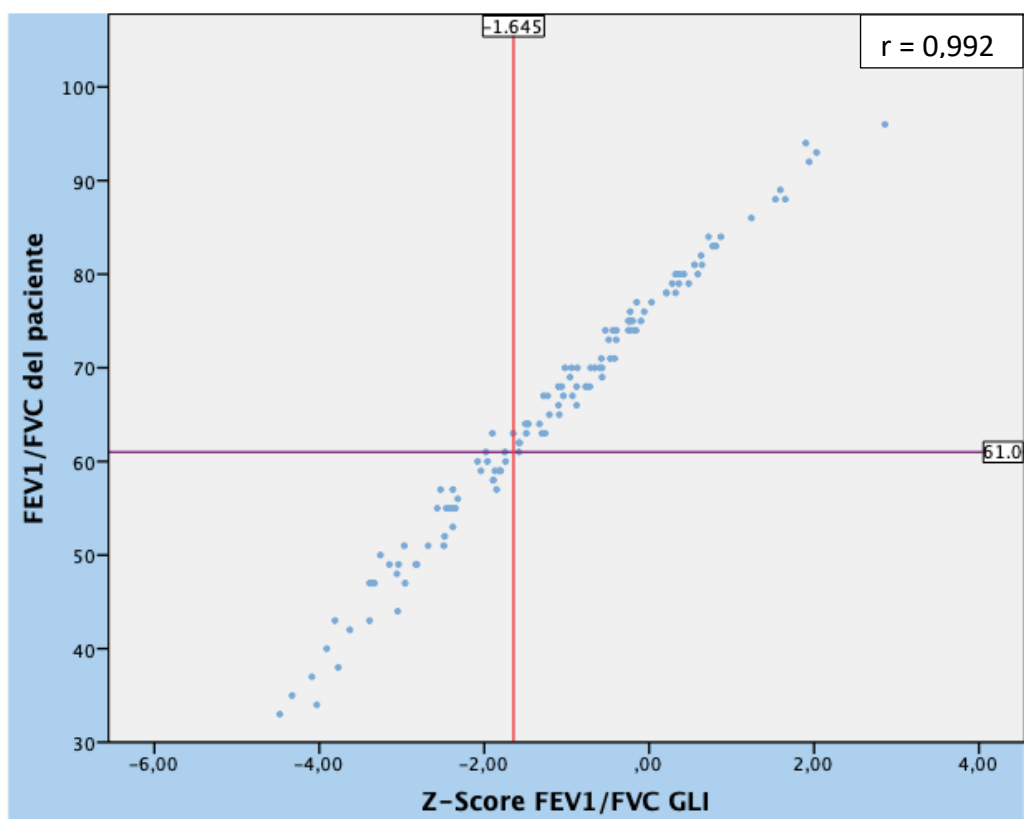


Figura 26. Relación FEV<sub>1</sub>/FVC con Z-Score FEV<sub>1</sub>/FVC con las ecuaciones GLI<sub>2012</sub>.

### 7.2.2.3.2. Resultados en mujeres.

En la tabla 35 y las figuras 36 y 37 se muestran los resultados en las mujeres con una edad mayor o igual a los 65 años (n = 94).

Mujeres	75%	70%	65%	64%	63%	62%	61%	60%	LIN
<b>Pacientes con obstrucción (n)</b>	44	28	14	11	10	10	10	9	10
<b>Prevalencia</b>	46,8%	29,8%	14,9%	11,7%	10,6%	10,6%	10,6%	9,6%	10,6%
<b>Sobrediagnóstico</b>	34 +36,2%	18 +19,1%	4 +4,3%	1 +1,1%	0	0	0	0	
<b>Infradiagnóstico</b>	0	0	0	0	0	0	0	1 -1,1%	
<b>Sensibilidad</b>	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	90,0%	
<b>Especificidad</b>	59,5%	78,6%	95,2%	98,8%	100%	100%	100%	100%	
<b>VPP</b>	22,7%	35,7%	71,4%	90,9%	100%	100%	100%	100%	
<b>VPN</b>	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	98,8%	
<b>Área ROC</b>	0,798	0,893	0,976	0,994	1,000	1,000	1,000	0,950	

Tabla 16. Prevalencias y errores en la clasificación con los diferentes puntos de corte. Sensibilidad, especificidad, VPP, VPN y área bajo la curva ROC de cada parámetro.

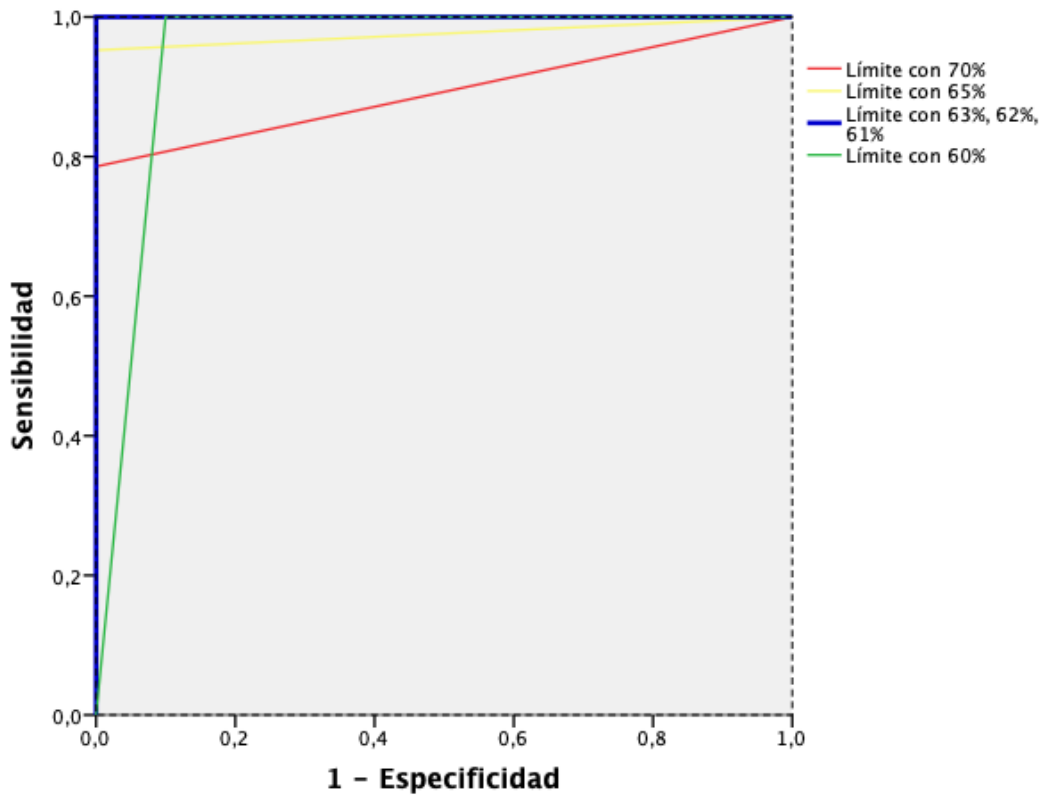


Figura 27. Curva ROC de los diferentes puntos de corte.

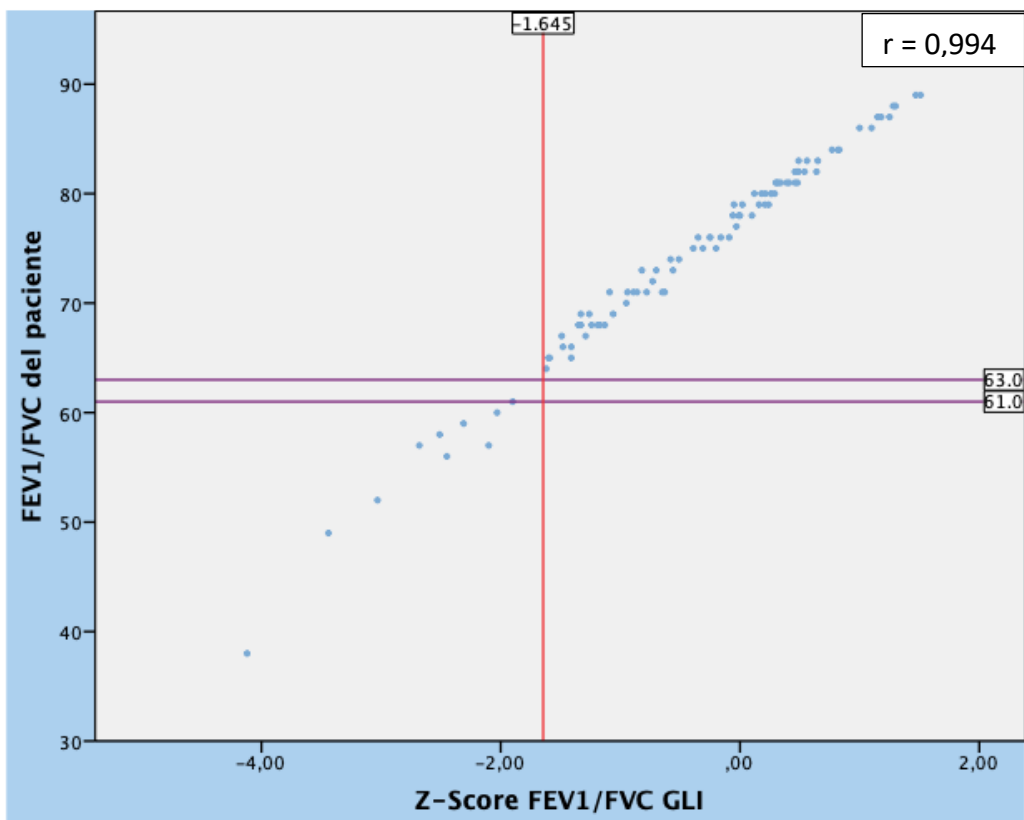


Figura 28. Relación FEV<sub>1</sub>/FVC con Z-Score FEV<sub>1</sub>/FVC con las ecuaciones GLI<sub>2012</sub>.

Por último, realizamos un análisis incluyendo a todos los sujetos considerados como adultos, es decir, aquellos con edad superior a los 20 años.

#### 7.2.2.4. Resultados en el rango de edad de los 20 – 90 años.

En la tabla 36 y las figura 38 se muestran los resultados en los pacientes con una edad mayor o igual a los 20 años (n = 477). No se muestra la figura con el área bajo la curva ROC puesto ningún punto de corte presenta de forma simultánea datos con elevada sensibilidad y especificidad.

	75%	70%	69%	68%	67%	66%	65%	60%	LIN
<b>Pacientes con obstrucción (n)</b>	249	173	155	147	124	122	110	75	109
<b>Prevalencia</b>	52,2%	36,3%	32,5%	30,8%	26,0%	25,6%	23,1%	15,7%	22,9%
<b>Sobrediagnóstico</b>	140 +29,4%	67 +10,4%	50 +10,5%	44 +9,2%	28 +5,9%	22 +4,6%	16 3,4%	0	
<b>Infradiagnóstico</b>	0	3 -0,6%	4 -0,8%	6 -1,3%	7 -1,5%	9 -1,9%	15 -3,1%	34 -7,1%	
<b>Sensibilidad</b>	43,8%	61,3%	67,7%	70,1%	78,5%	82,0%	85,5%	100%	
<b>Especificidad</b>	100%	99,0%	98,8%	98,2%	98,0%	97,5%	95,9%	91,5%	
<b>VPP</b>	100%	97,2%	96,3%	94,5%	93,6%	91,8%	86,2%	68,8%	
<b>VPN</b>	62,0%	81,8%	86,4%	88,0%	92,4%	94,0%	95,7%	100%	
<b>Área ROC</b>	0,810	0,895	0,914	0,913	0,930	0,929	0,909	0,844	

*Tabla 17. Prevalencias y errores en la clasificación con los diferentes puntos de corte. Sensibilidad, especificidad, VPP, VPN y área bajo la curva ROC de cada parámetro.*

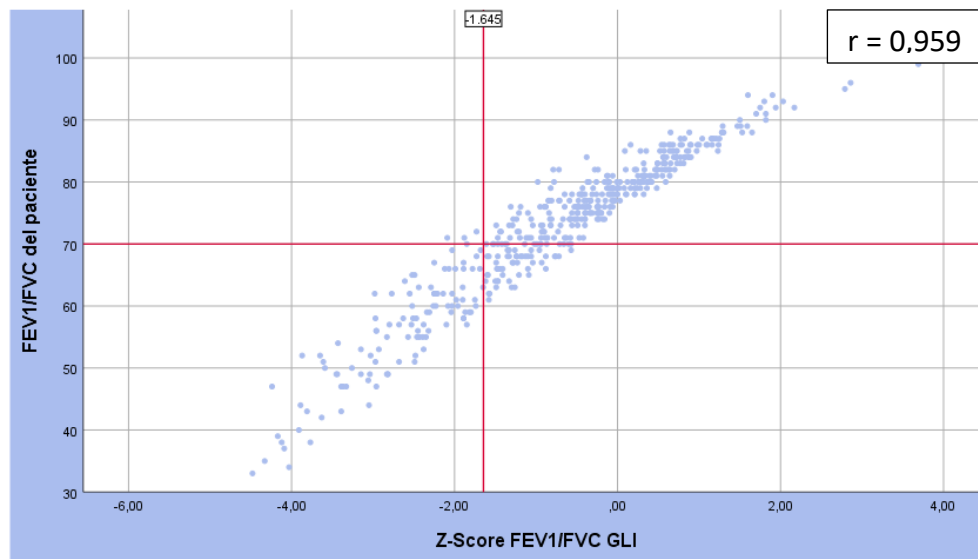


Figura 29. Relación FEV<sub>1</sub>/FVC con Z-Score FEV<sub>1</sub>/FVC con las ecuaciones GLI<sub>2012</sub>.

### 7.3. RELACIÓN EDAD Y COCIENTE FEV<sub>1</sub>/FVC.

La relación entre la edad y el cociente de FEV<sub>1</sub>/FVC se muestra en la Figura 39. En dicha gráfica, se expone el número de sujetos cuyos diagnósticos son concordantes y aquellos pacientes con resultados discrepantes.

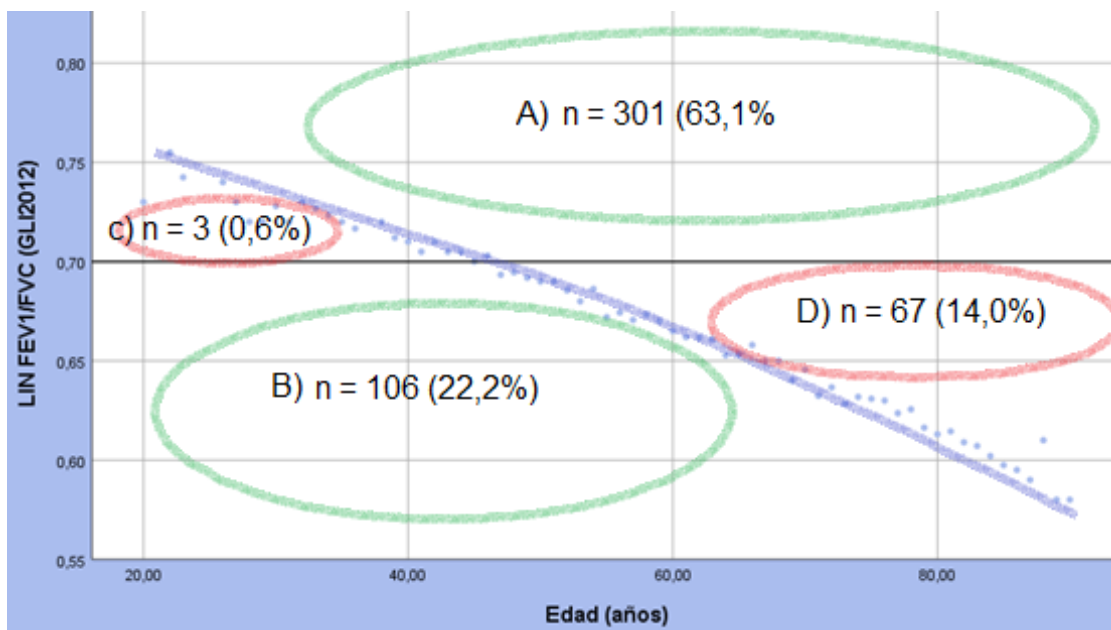


Figura 30. Relación entre edad y LIN del cociente FEV<sub>1</sub>/FVC. Relación entre edad y LIN del cociente FEV<sub>1</sub>/FVC (GLI<sub>2012</sub>). Grupos A y B: diagnósticos correctos. Grupo C: infradiagnóstico. Grupo D: sobrediagnóstico.

La gravedad de la obstrucción de los 67 pacientes con diagnóstico de obstrucción por el criterio fijo (70%) pero que no cumplían criterio de obstrucción por el criterio del LIN fueron: leve 26 (38,8%), moderado 15 (22,4%), moderado-grave 20 (29,9%), grave 4 (6,0%) y muy grave 2 (3,0%).

En la Figura 40 se muestra la misma relación con las fórmulas propuestas por la SEPAR y en la Figura 41 la misma relación con las fórmulas SEPAR y la GLI2012 de los pacientes con edad superior a 20 años.



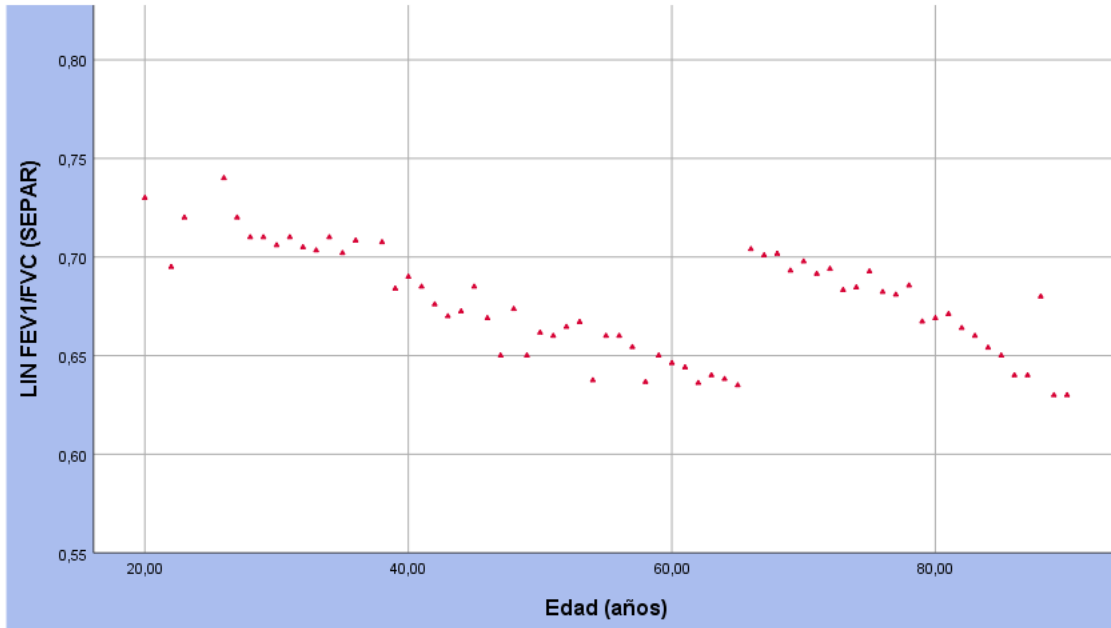


Figura 31. Relación entre edad y LIN del cociente  $FEV_1/FVC$ .

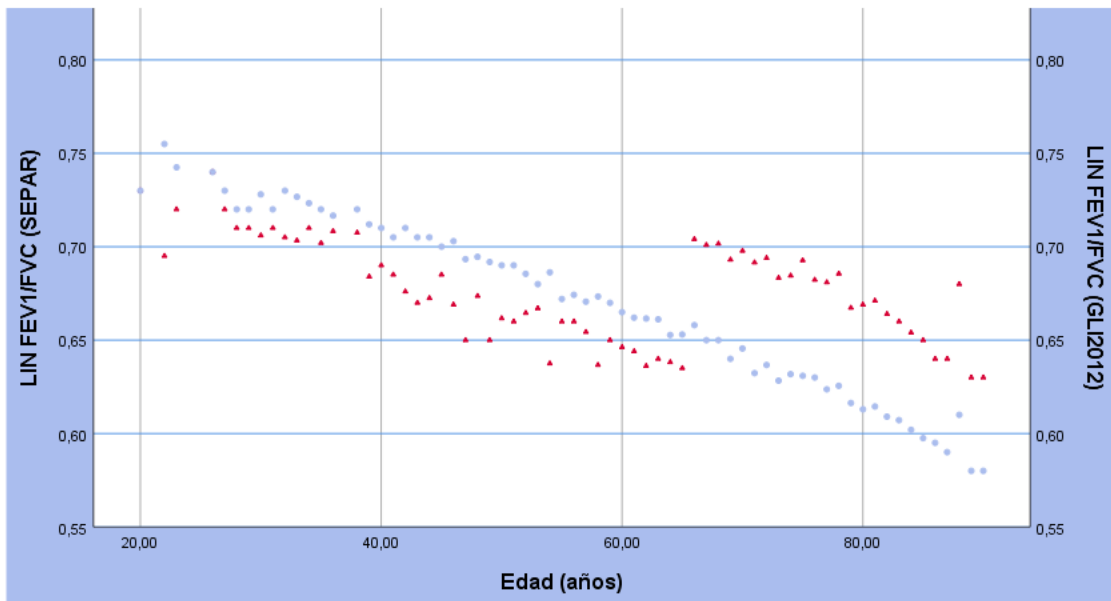


Figura 32. Relación entre edad y LIN del cociente  $FEV_1/FVC$ .  $\Delta$  Valores SEPAR,  $\circ$  Valores GLI<sub>2012</sub>.

**7.4. CORRELACIÓN ENTRE LAS FÓRMULAS SEPAR Y GLI<sub>2012</sub>.****7.4.1. RANGO DE EDAD  $\geq 6$  –  $< 20$  AÑOS.**

Los valores promedios ( $\pm$  desviación estándar) de FEV<sub>1</sub> y FVC obtenidos con las fórmulas de la SEPAR y GLI<sub>2012</sub>, así como el grado de correlación medido por el coeficiente de *Pearson* y el valor estadístico “p” se muestran en la tabla 37. Las fórmulas de Casan et al. no permiten calcular los valores predichos ni el LIN del cociente FEV<sub>1</sub>/FVC, siendo el motivo por el cual no se muestra en la tabla.

Valor	SEPAR	GLI <sub>2012</sub>	Coefficiente <i>Pearson</i>	p - valor
FEV <sub>1</sub>	2,27 ( $\pm$ 0,94)	2,18 ( $\pm$ 0,76)	0,970	< 0,001
LIN FEV <sub>1</sub>	1,65 ( $\pm$ 0,94)	1,75 ( $\pm$ 0,61)	0,971	< 0,001
FVC	2,67 ( $\pm$ 1,05)	2,50 ( $\pm$ 0,89)	0,966	< 0,001
LIN FVC	2,03 ( $\pm$ 1,05)	2,01 ( $\pm$ 0,73)	0,963	0,606
Z-Score FEV <sub>1</sub>	-0,70 ( $\pm$ 1,18)	-0,65 ( $\pm$ 1,08)	0,658	0,342
Z-Score FVC	-0,94 ( $\pm$ 1,23)	-0,61 ( $\pm$ 1,06)	0,712	< 0,001
Z-Score FEV <sub>1</sub> /FVC	-0,41 ( $\pm$ 0,97)	-0,04 ( $\pm$ 1,17)	0,590	< 0,001

*Tabla 18. Valores promedios con las ecuaciones SEPAR, GLI<sub>2012</sub>, correlación con coeficiente de Pearson y el p – valor.*

El grado de concordancia entre las fórmulas propuestas por SEPAR y GLI<sub>2012</sub> de las distintas variables se muestra de manera visual con las figuras de correlación entre los valores predichos y con el test de Bland-Altman (Figuras 42-55).

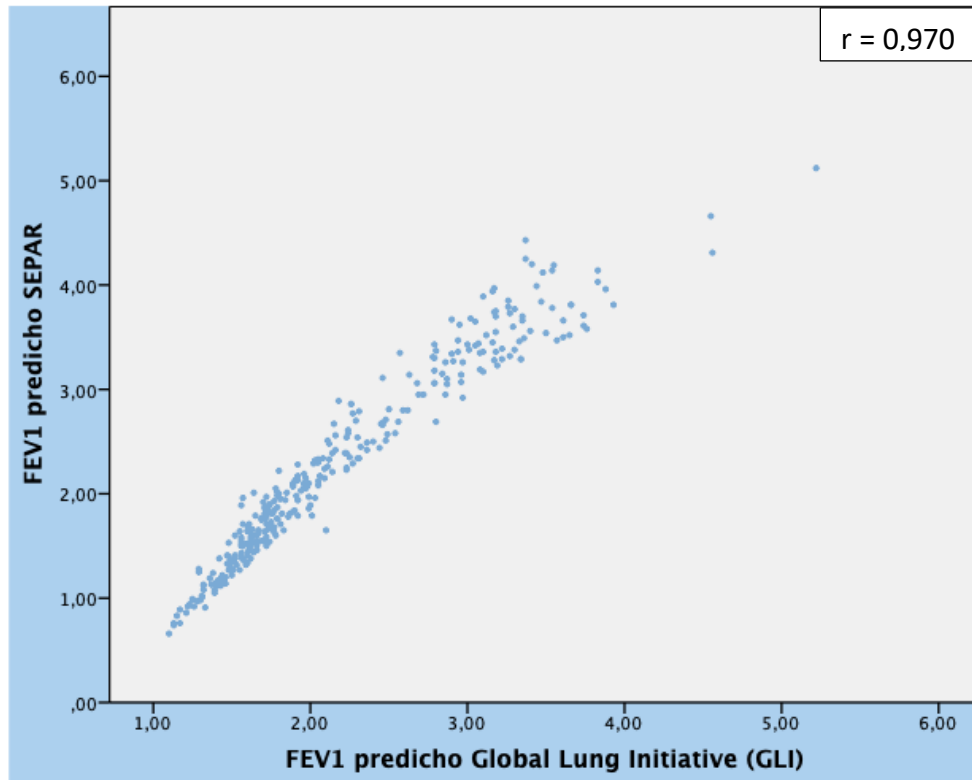


Figura 33. Correlación entre FEV<sub>1</sub> predicho SEPAR y GLI<sub>2012</sub>.

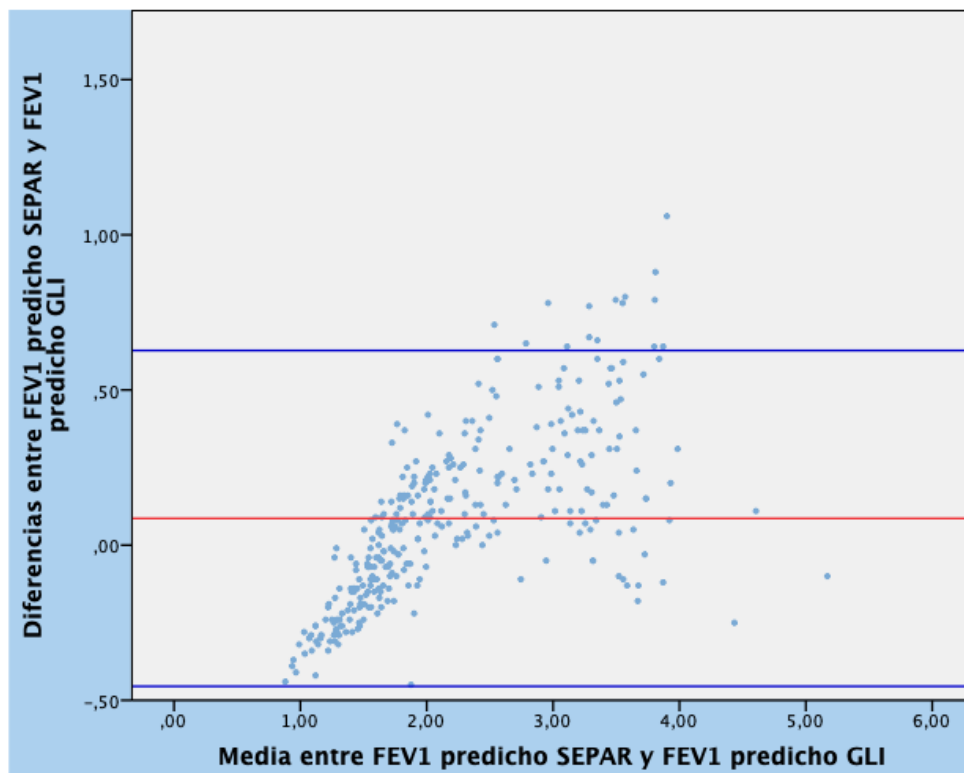


Figura 34. Test de Bland-Altman de FEV<sub>1</sub>. Línea roja: acuerdo promedio observado. Líneas azules: Límite de acuerdo del 95%.

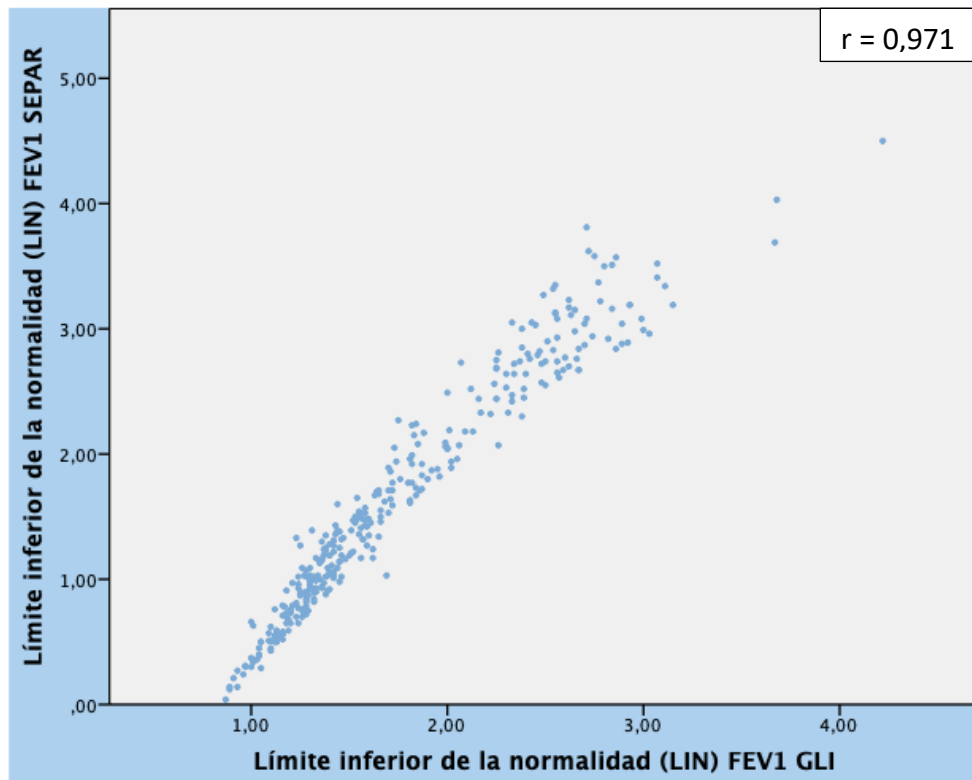


Figura 35. Correlación entre LIN – FEV<sub>1</sub> de SEPAR y GLI<sub>2012</sub>.

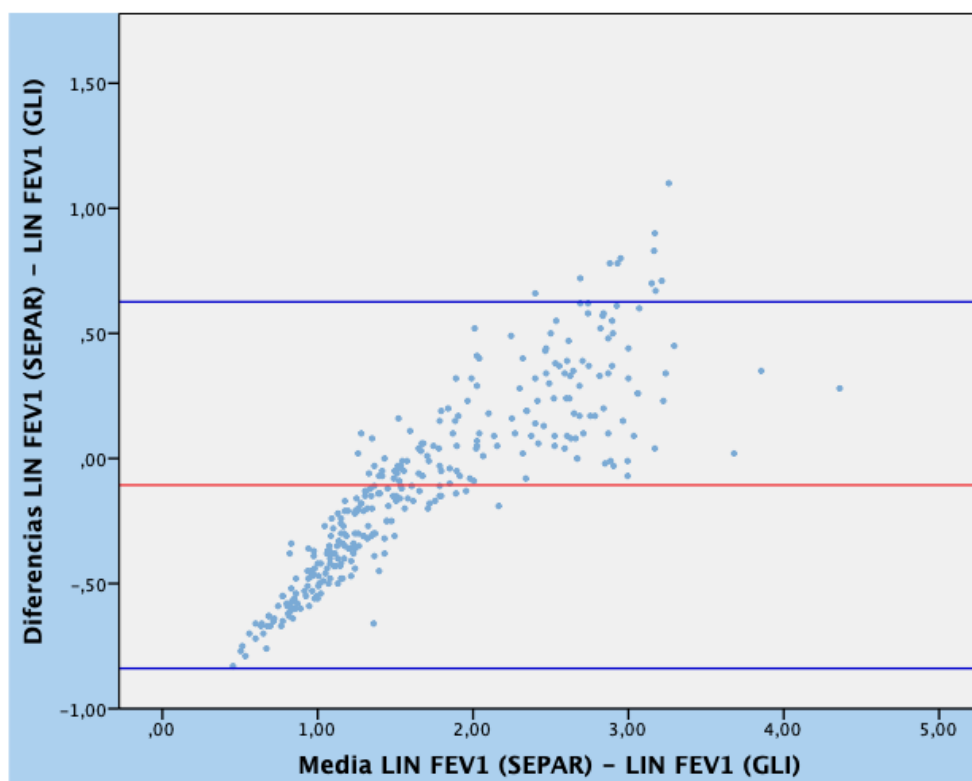


Figura 36. Test de Bland-Altman de LIN – FEV<sub>1</sub>. Línea roja: acuerdo promedio observado. Líneas azules: Límite de acuerdo del 95%.

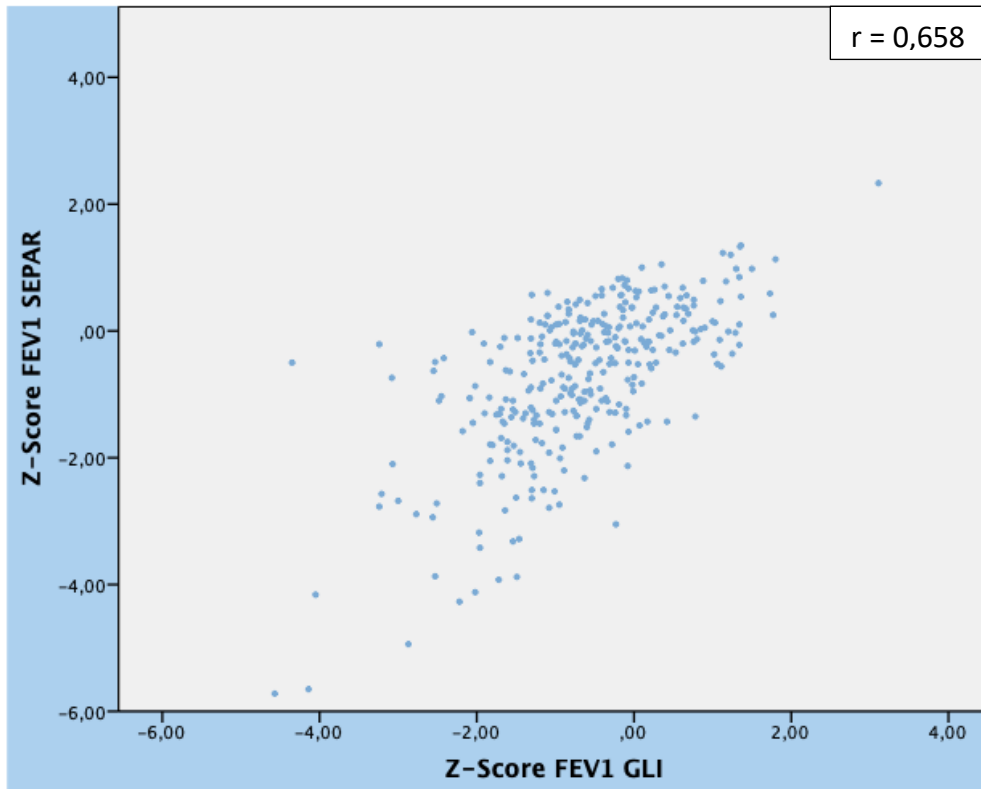


Figura 37. Correlación entre Z-Score – FEV<sub>1</sub> de SEPAR y GLI<sub>2012</sub>.

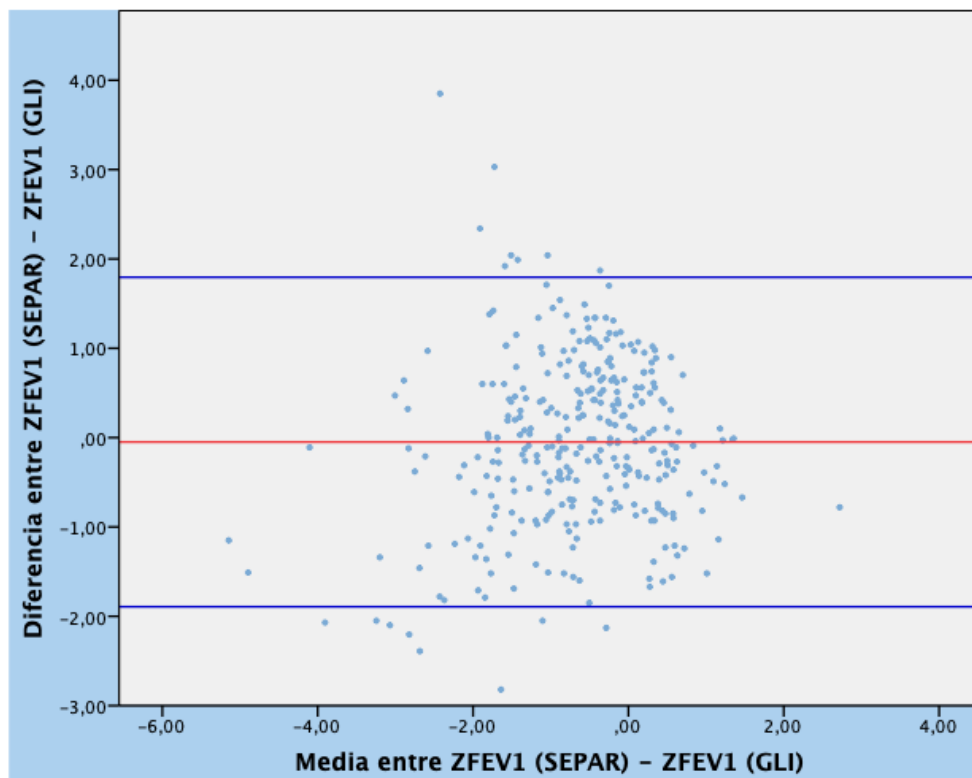


Figura 38. Test de Bland-Altman de Z-Score – FEV<sub>1</sub>. Línea roja: acuerdo promedio observado. Líneas azules: Límite de acuerdo del 95%.

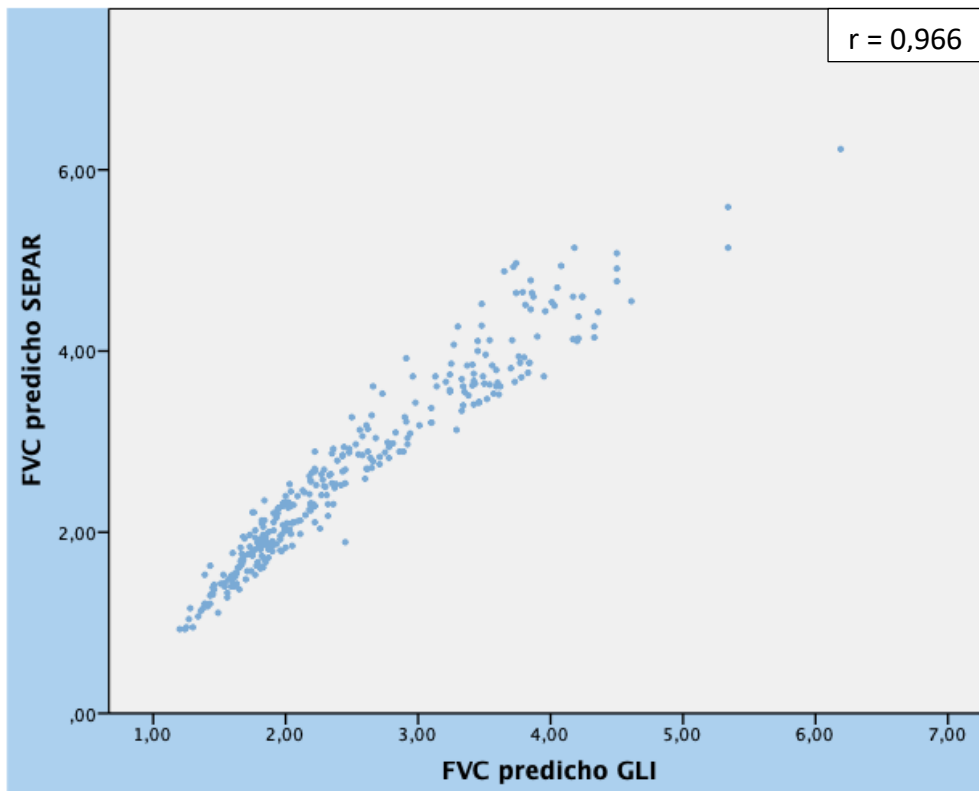


Figura 39. Correlación entre FVC predicho SEPAR y GLI<sub>2012</sub>.

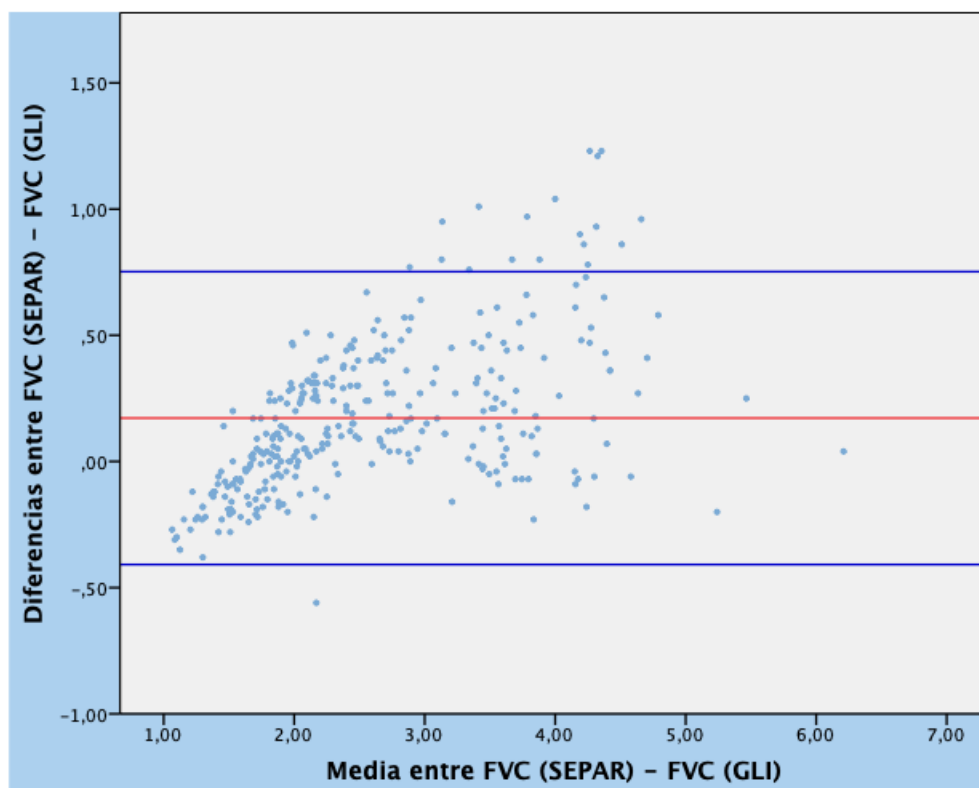


Figura 40. Test de Bland-Altman de FVC. Línea roja: acuerdo promedio observado. Líneas azules: Límite de acuerdo del 95%.

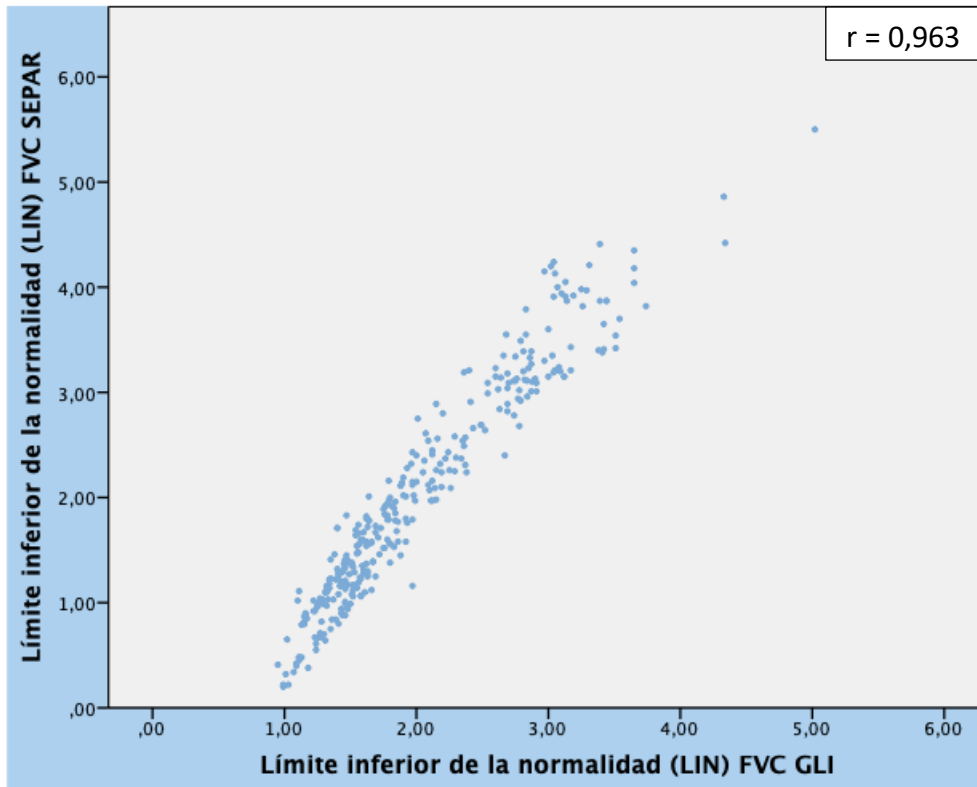


Figura 41. Correlación entre LIN – FVC de SEPAR y GLI<sub>2012</sub>.

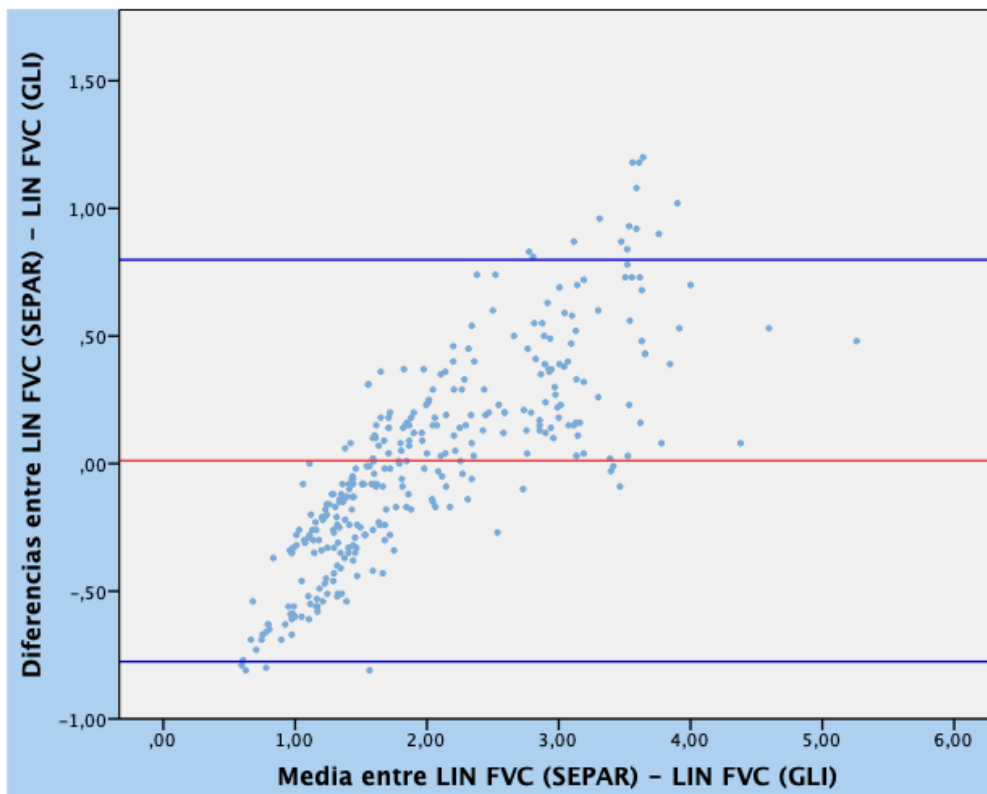


Figura 42. Test de Bland-Altman de LIN – FVC. Línea roja: acuerdo promedio observado. Líneas azules: Límite de acuerdo del 95%.

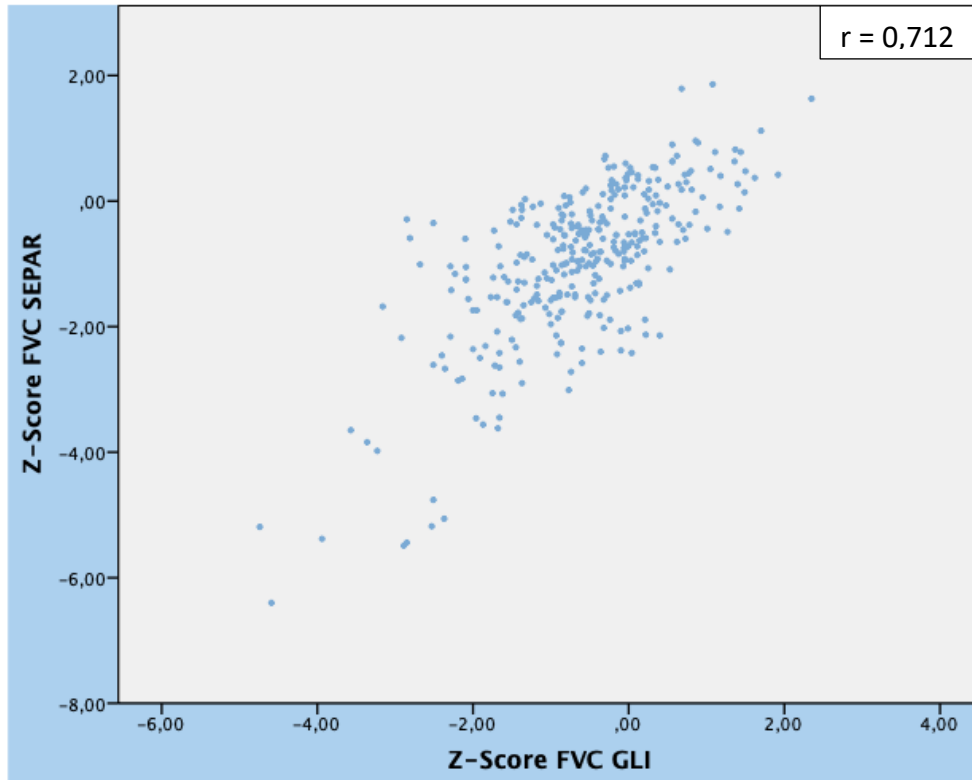


Figura 43. Correlación entre Z-Score – FVC SEPAR y GLI<sub>2012</sub>.

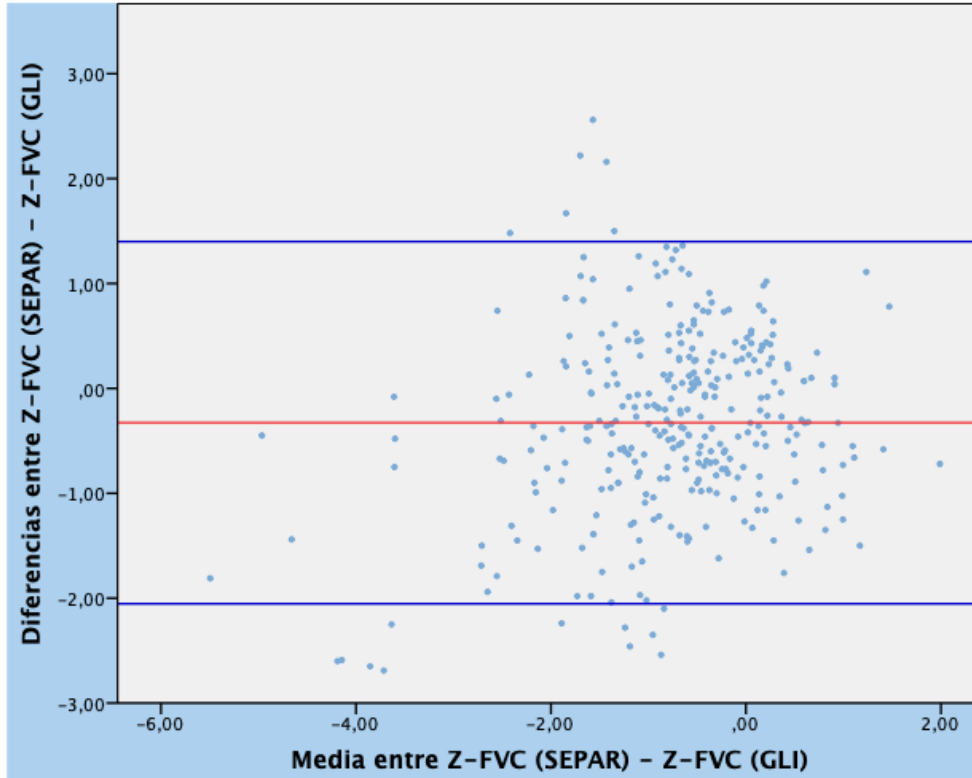


Figura 44. Test de Bland-Altman de Z-Score – FVC. Línea roja: acuerdo promedio observado. Líneas azules: Límite de acuerdo del 95%.



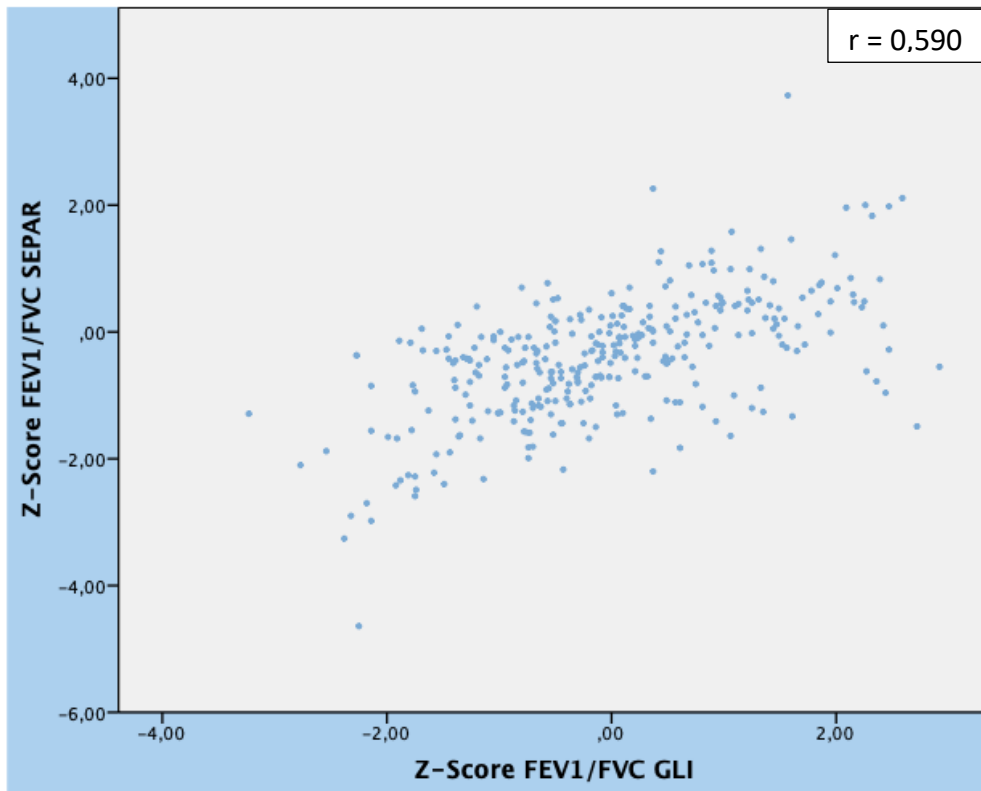


Figura 45. Correlación entre FEV<sub>1</sub>/FVC predicho SEPAR y GLI<sub>2012</sub>.

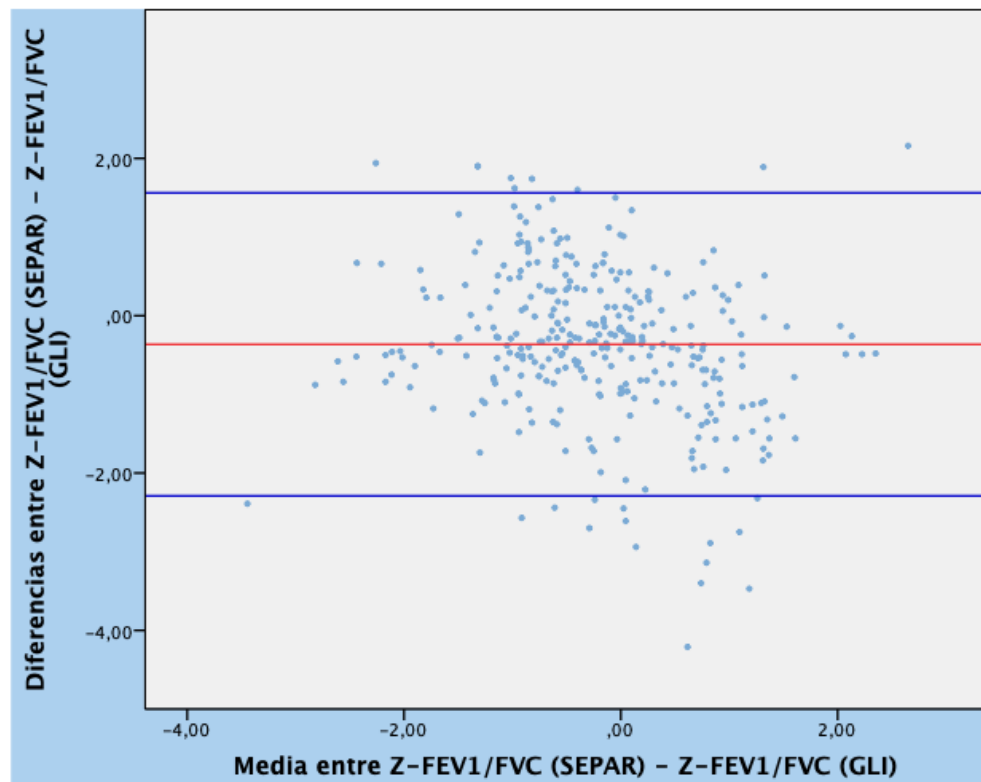


Figura 46. Test de Bland-Altman de Z-Score – FEV<sub>1</sub>/FVC. Línea roja: acuerdo promedio observado. Líneas azules: Límite de acuerdo del 95%.

7.4.2. RANGO DE EDAD  $\geq 20$  –  $< 65$  AÑOS.

Los valores promedios ( $\pm$  desviación estándar) de FEV<sub>1</sub>, FVC y FEV<sub>1</sub>/FVC obtenidos con las fórmulas de la SEPAR y GLI<sub>2012</sub>, así como el grado de correlación medido por el coeficiente de *Pearson* y el valor estadístico “p” se muestran en la tabla 38.

Valor	SEPAR	GLI <sub>2012</sub>	Coefficiente <i>Pearson</i>	p - valor
FEV <sub>1</sub>	3,29 ( $\pm$ 0,68)	3,20 ( $\pm$ 0,62)	0,989	< 0,001
LIN FEV <sub>1</sub>	2,65 ( $\pm$ 0,59)	2,48 ( $\pm$ 0,50)	0,983	< 0,001
FVC	4,20 ( $\pm$ 0,85)	4,00 ( $\pm$ 0,77)	0,987	< 0,001
LIN FVC	3,42 ( $\pm$ 0,76)	3,12 ( $\pm$ 0,62)	0,977	< 0,001
FEV <sub>1</sub> /FVC	75,32 ( $\pm$ 2,88)	80,30 ( $\pm$ 2,12)	0,611	< 0,001
LIN FEV <sub>1</sub> /FVC	66,54 ( $\pm$ 2,87)	68,87 ( $\pm$ 2,40)	0,664	< 0,001
Z-Score FEV <sub>1</sub>	-1,61 ( $\pm$ 1,51)	-1,24 ( $\pm$ 1,26)	0,978	< 0,001
Z-Score FVC	-1,44 ( $\pm$ 1,39)	-0,94 ( $\pm$ 1,15)	0,966	< 0,001
Z-Score FEV <sub>1</sub> /FVC	0,04 ( $\pm$ 1,89)	-0,62 ( $\pm$ 1,31)	0,967	< 0,001

Tabla 19. Valores promedios con las ecuaciones SEPAR, GLI<sub>2012</sub>, correlación con coeficiente de *Pearson* y el p – valor.

El grado de concordancia entre las fórmulas propuestas por SEPAR y GLI<sub>2012</sub> de las distintas variables se muestra de manera visual con las figuras de correlación entre los valores predichos y con el test de *Bland-Altman* (Figuras 56-69).

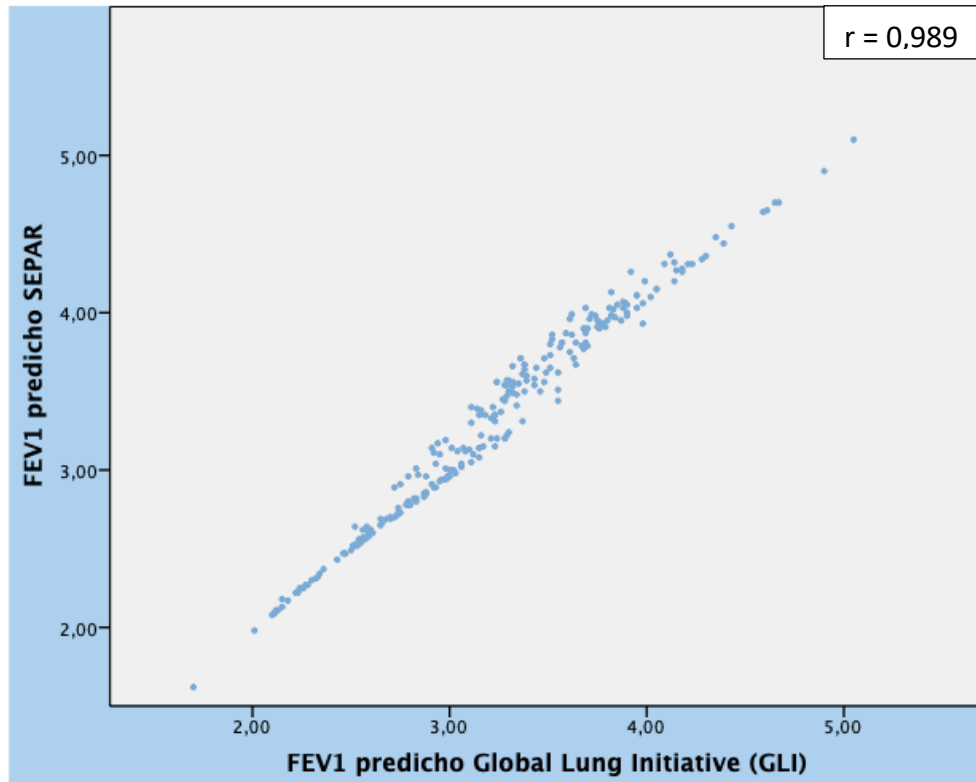


Figura 47. Correlación entre FEV<sub>1</sub> predicho SEPAR y GLI<sub>2012</sub>.

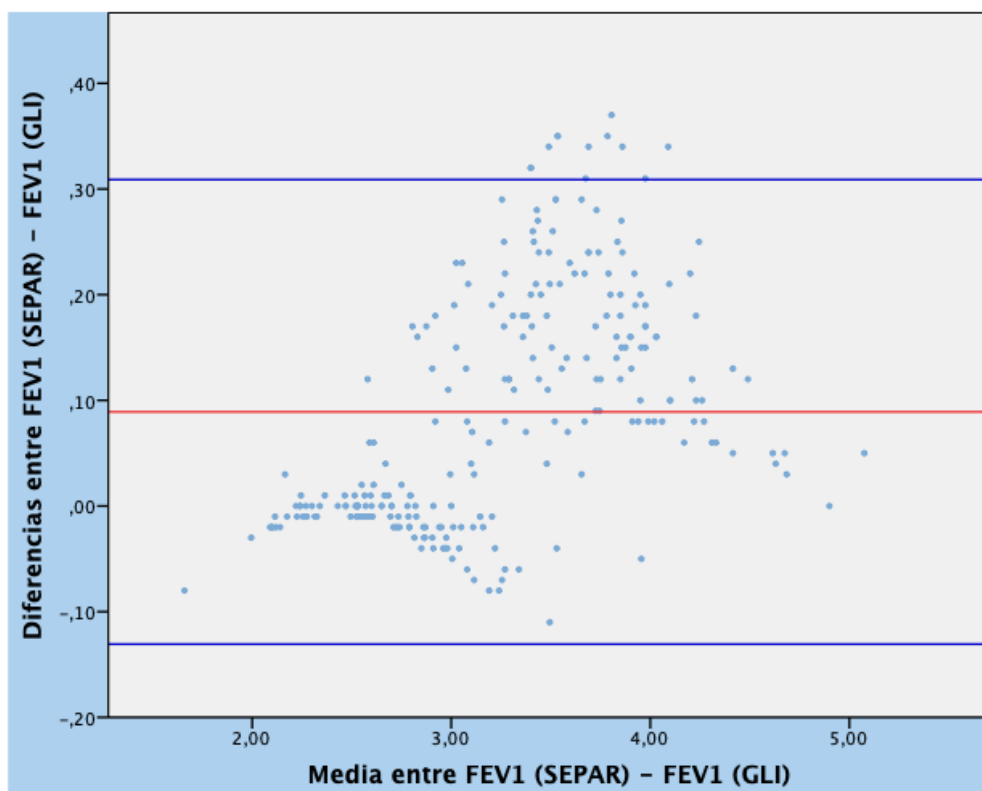


Figura 48. Test de Bland-Altman de FEV<sub>1</sub>. Línea roja: acuerdo promedio observado. Líneas azules: Límite de acuerdo del 95%.

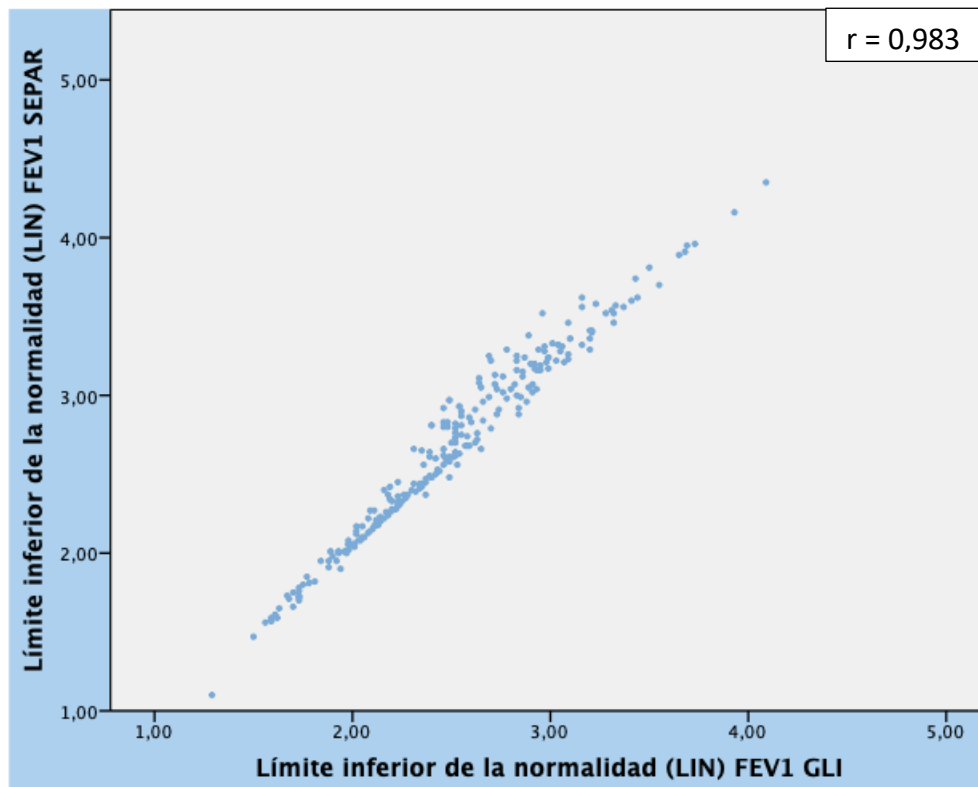


Figura 49. Correlación entre LIN – FEV<sub>1</sub> de SEPAR y GLI<sub>2012</sub>.

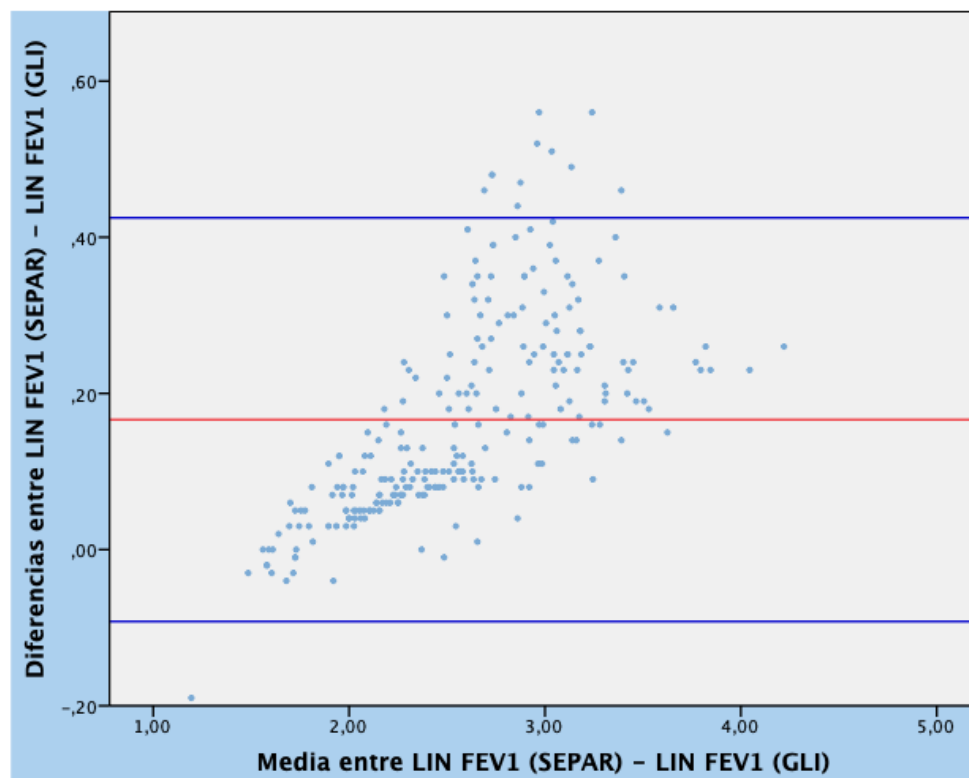


Figura 50. Test de Bland-Altman de LIN – FEV<sub>1</sub>. Línea roja: acuerdo promedio observado. Líneas azules: Límite de acuerdo del 95%.

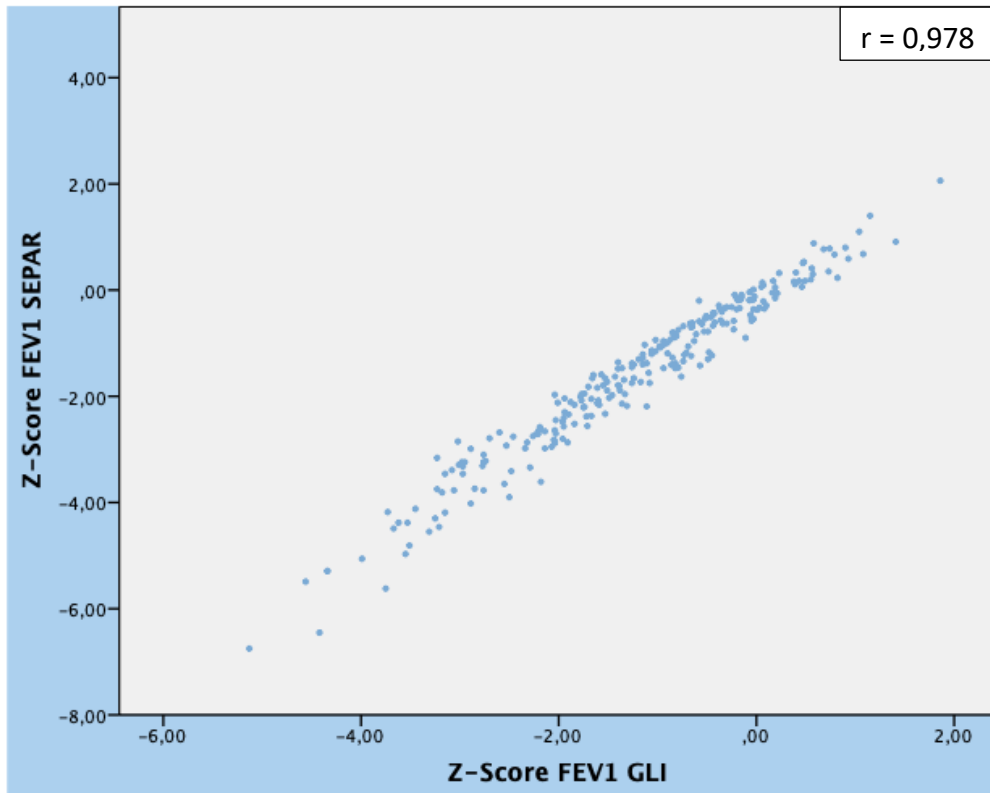


Figura 51. Correlación entre Z-Score – FEV<sub>1</sub> de SEPAR y GLI<sub>2012</sub>.

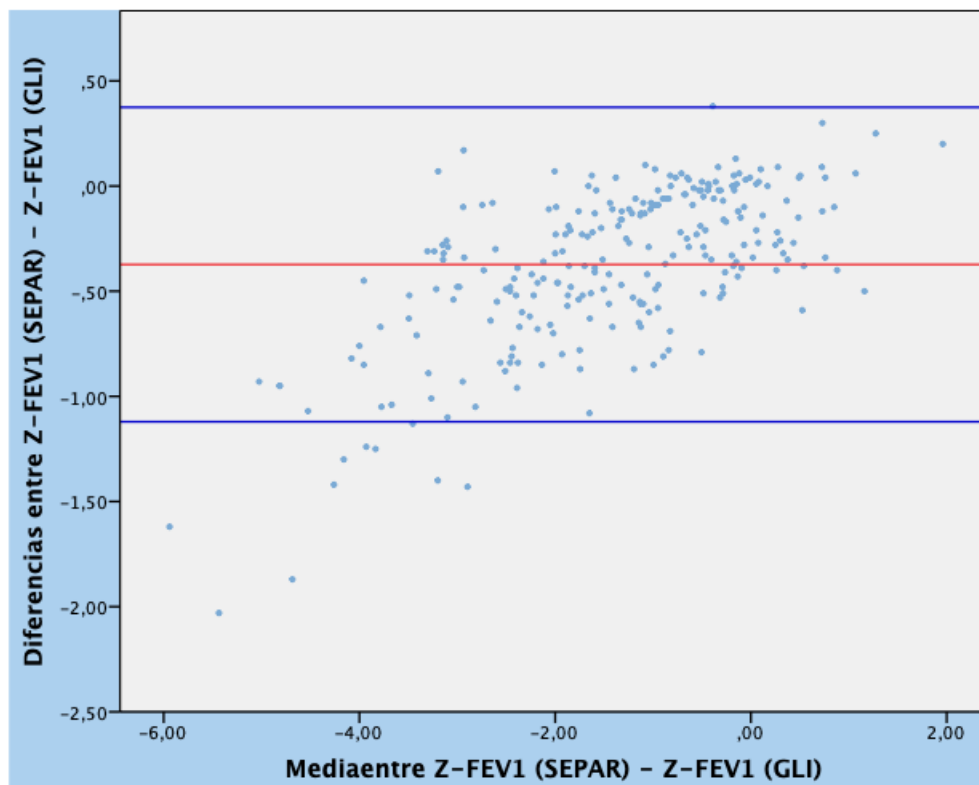


Figura 52. Test de Bland-Altman de Z-Score FEV<sub>1</sub>. Línea roja: acuerdo promedio observado. Líneas azules: Límite de acuerdo del 95%.

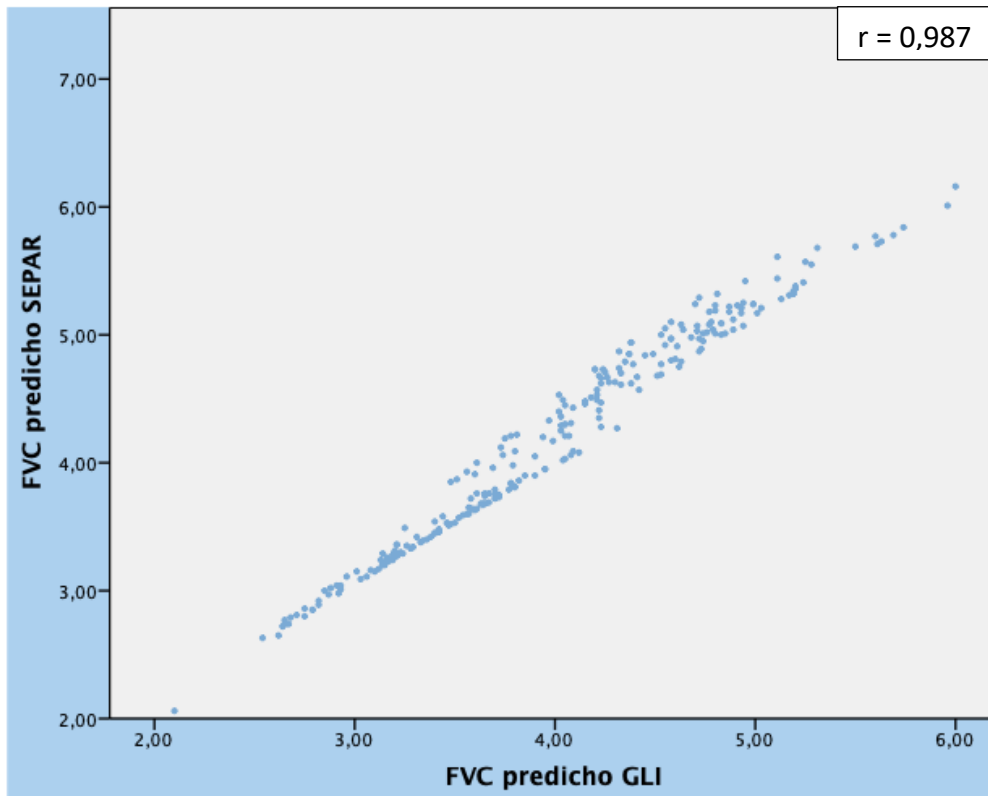


Figura 53. Correlación entre FVC predicho de SEPAR y GLI<sub>2012</sub>.

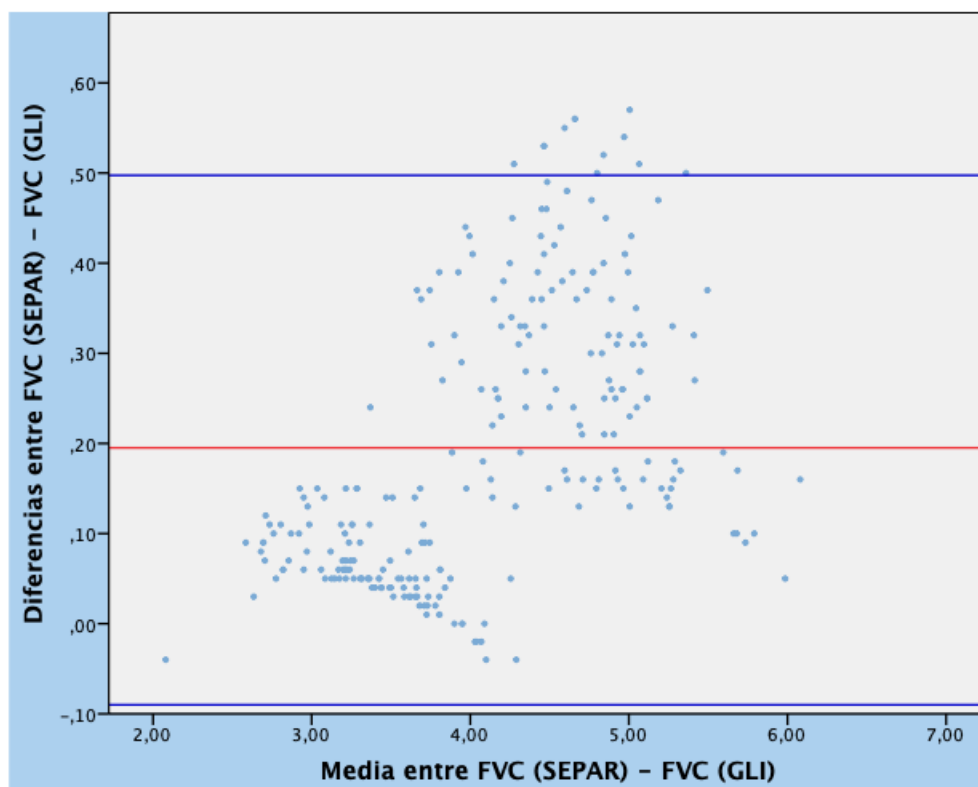


Figura 54. Test de Bland-Altman de FVC. Línea roja: acuerdo promedio observado. Líneas azules: Límite de acuerdo del 95%.

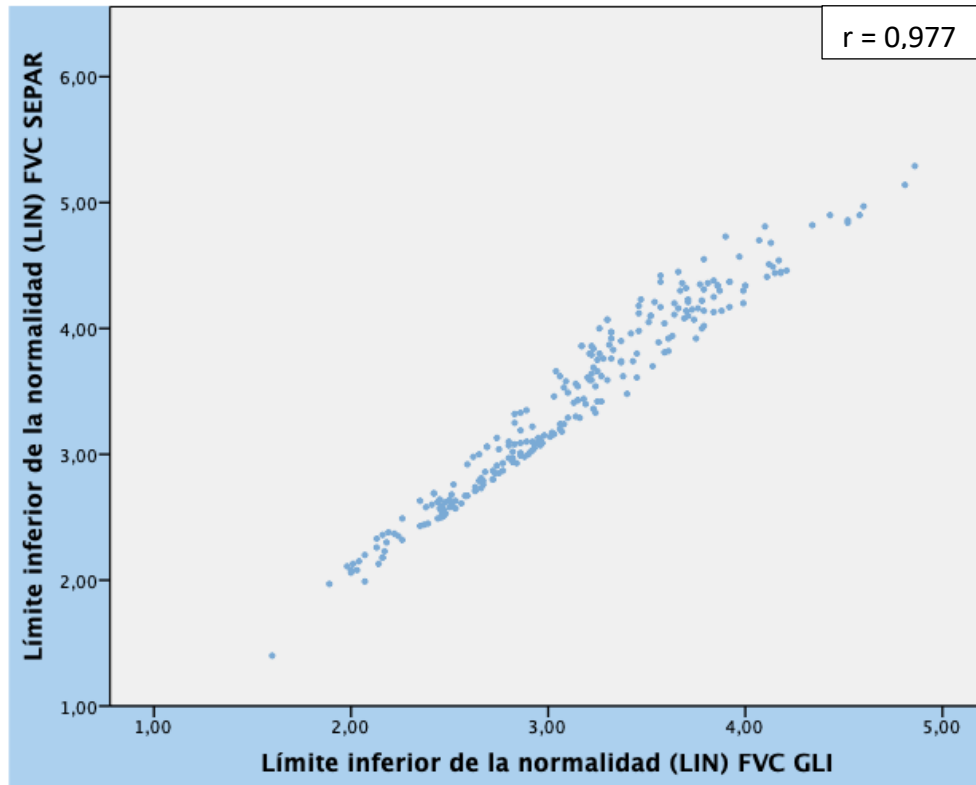


Figura 55. Correlación entre LIN – FVC de SEPAR y GLI<sub>2012</sub>.

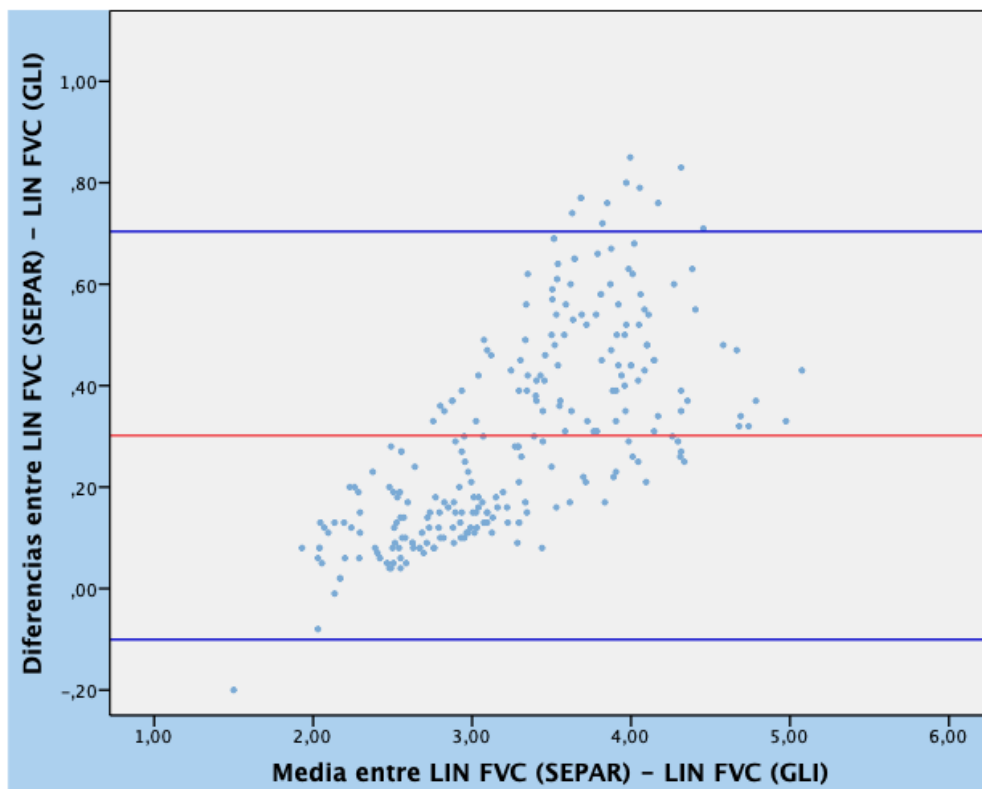


Figura 56. Test de Bland-Altman de LIN – FVC. Línea roja: acuerdo promedio observado. Líneas azules: Límite de acuerdo del 95%.

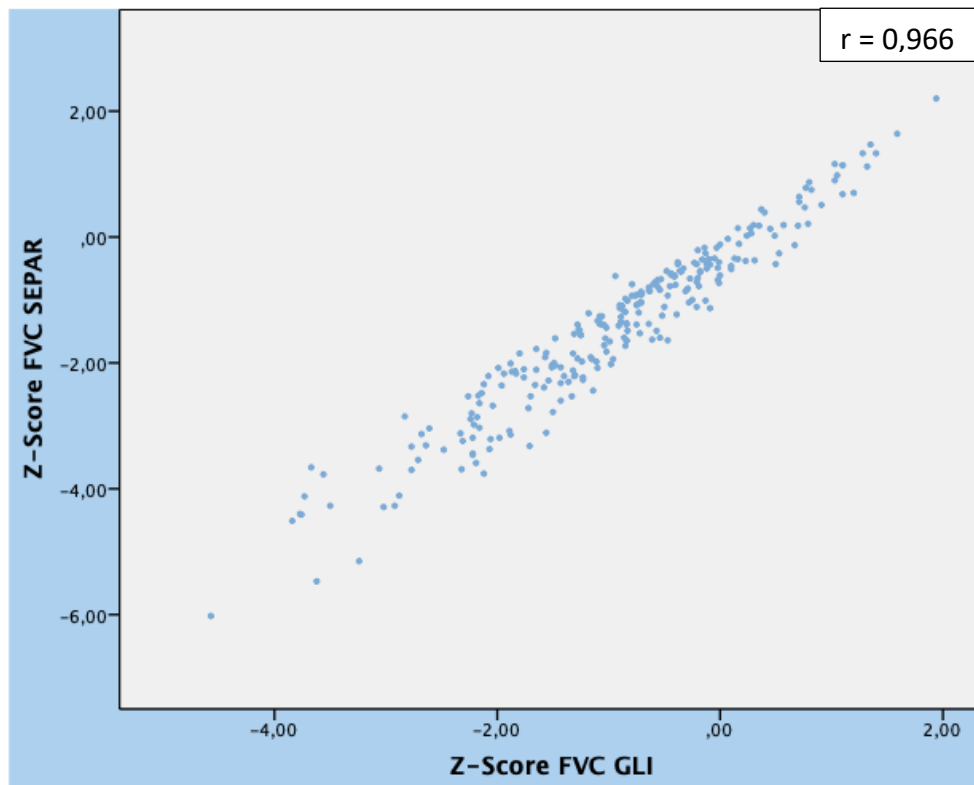


Figura 57. Correlación entre Z-Score FVC de SEPAR y GLI<sub>2012</sub>.

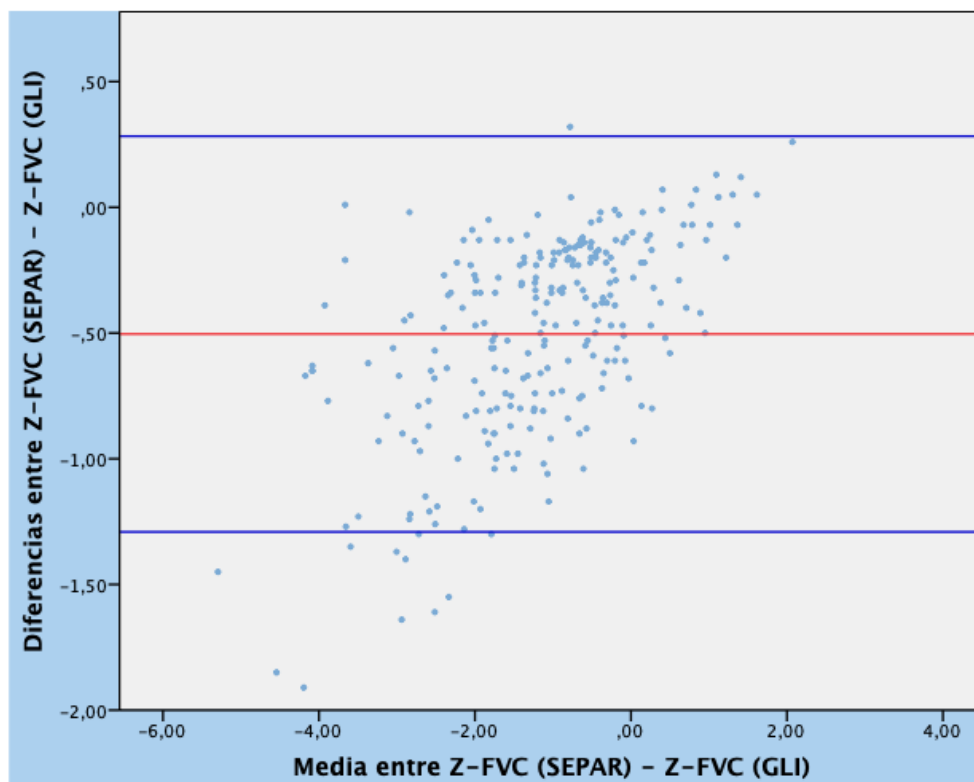


Figura 58. Test de Bland-Altman de Z-Score – FVC. Línea roja: acuerdo promedio observado. Líneas azules: Límite de acuerdo del 95%.



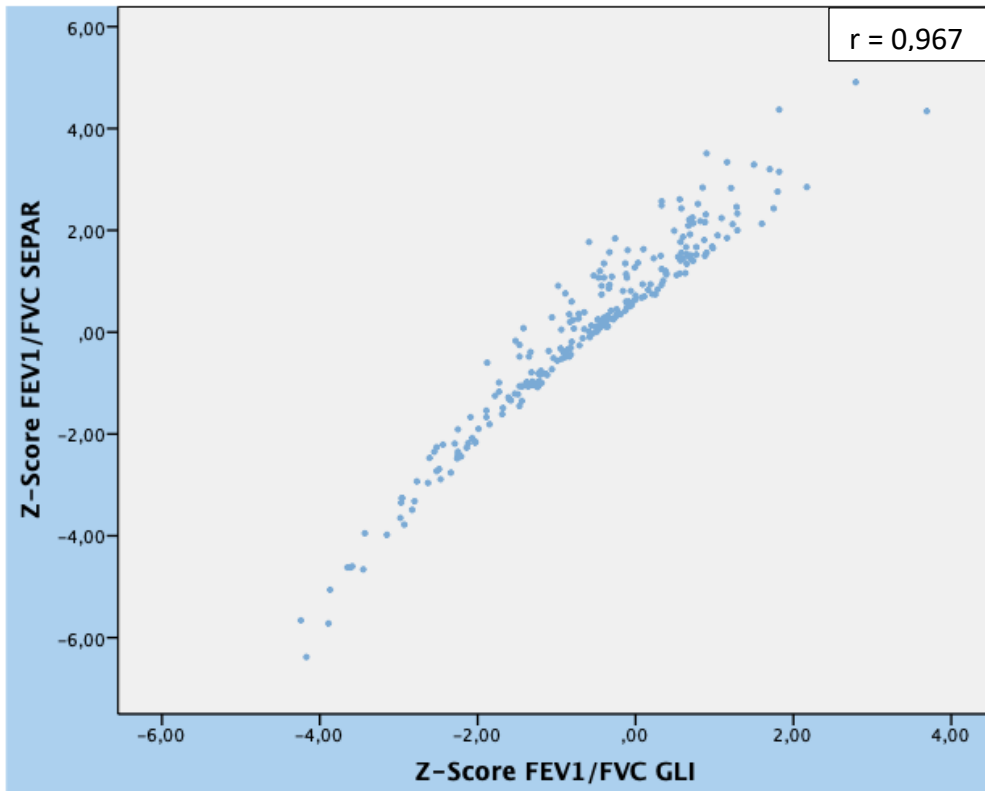


Figura 59. Correlación entre Z-Score de FEV<sub>1</sub>/FVC de SEPAR y GLI<sub>2012</sub>.

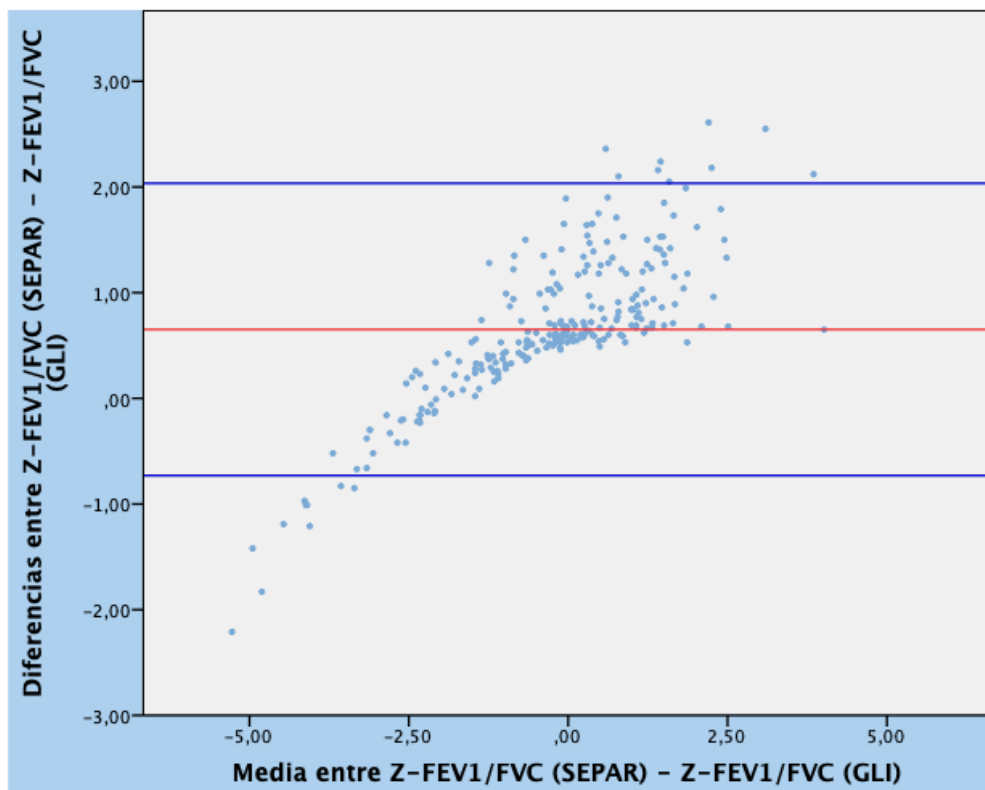


Figura 60. Test de Bland-Altman de Z-Score – FEV<sub>1</sub>/FVC. Línea roja: acuerdo promedio observado. Líneas azules: Límite de acuerdo del 95%.

7.4.3. EDAD  $\geq 65$  AÑOS.

Los valores promedios ( $\pm$  desviación estándar) de FEV<sub>1</sub>, FVC y FEV<sub>1</sub>/FVC obtenidos con las fórmulas de la SEPAR y GLI<sub>2012</sub>, así como el grado de correlación medido por el coeficiente de *Pearson* y el valor estadístico “p” se muestran en la tabla 39.

Valor	SEPAR	GLI <sub>2012</sub>	Coeficiente <i>Pearson</i>	p - valor
<b>FEV<sub>1</sub></b>	2,27 ( $\pm$ 0,53)	2,30 ( $\pm$ 0,45)	0,977	< 0,001
<b>LIN FEV<sub>1</sub></b>	1,72 ( $\pm$ 0,47)	1,64 ( $\pm$ 0,33)	0,973	< 0,001
<b>FVC</b>	3,61 ( $\pm$ 1,10)	3,01 ( $\pm$ 0,61)	0,921	< 0,001
<b>LIN FVC</b>	2,96 ( $\pm$ 0,99)	2,19 ( $\pm$ 0,47)	0,909	< 0,001
<b>FEV<sub>1</sub>/FVC</b>	0,76 ( $\pm$ 0,02)	0,77 ( $\pm$ 0,01)	0,665	< 0,001
<b>LIN FEV<sub>1</sub>/FVC</b>	0,68 ( $\pm$ 0,02)	0,63 ( $\pm$ 0,02)	0,652	< 0,001
<b>Z-Score FEV<sub>1</sub></b>	-2,03 ( $\pm$ 1,65)	-1,74 ( $\pm$ 1,21)	0,943	< 0,001
<b>Z-Score FVC</b>	-3,19 ( $\pm$ 2,07)	-1,48 ( $\pm$ 1,14)	0,745	< 0,001
<b>Z-Score FEV<sub>1</sub>/FVC</b>	-0,93 ( $\pm$ 2,31)	-0,85 ( $\pm$ 1,41)	0,974	< 0,001

Tabla 20. Valores promedios con las ecuaciones SEPAR, GLI<sub>2012</sub>, correlación con coeficiente de *Pearson* y el p – valor.

El grado de concordancia entre las fórmulas propuestas por SEPAR y GLI<sub>2012</sub> de las distintas variables se muestra de manera visual con las figuras de correlación entre los valores predichos y con el test de *Bland-Altman* (Figuras 70-83).

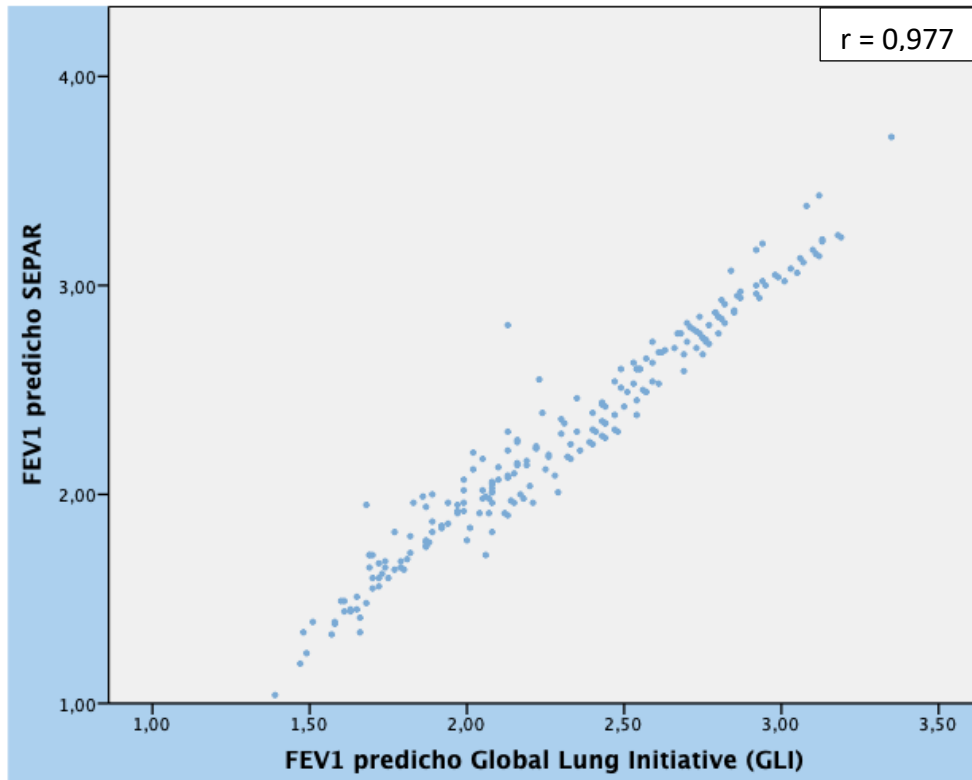


Figura 61. Correlación entre FEV<sub>1</sub> predicho SEPAR y GLI<sub>2012</sub>.

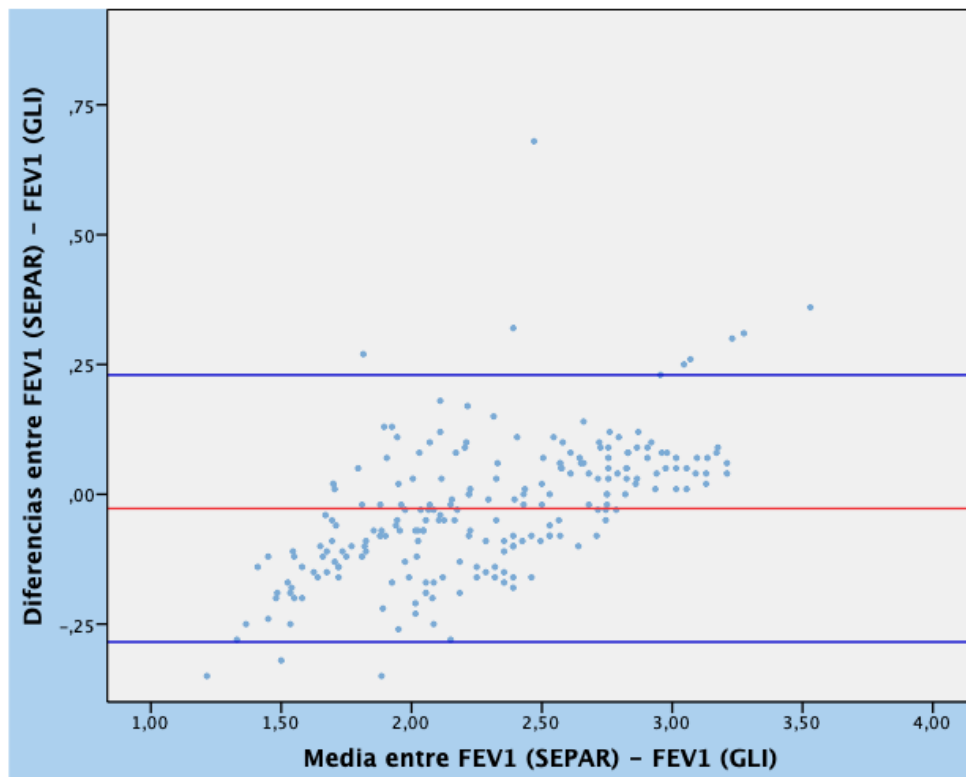


Figura 62. Test de Bland-Altman de FEV<sub>1</sub>. Línea roja: acuerdo promedio observado. Líneas azules: Límite de acuerdo del 95%.

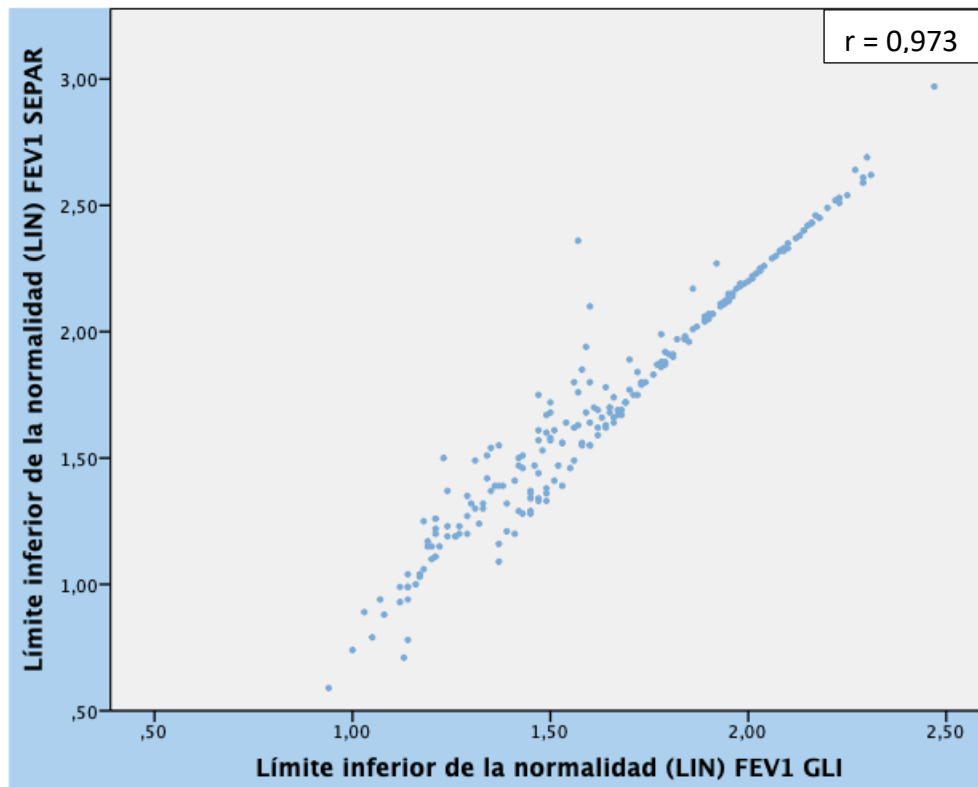


Figura 63. Correlación entre LIN – FEV<sub>1</sub> de SEPAR y GLI<sub>2012</sub>.

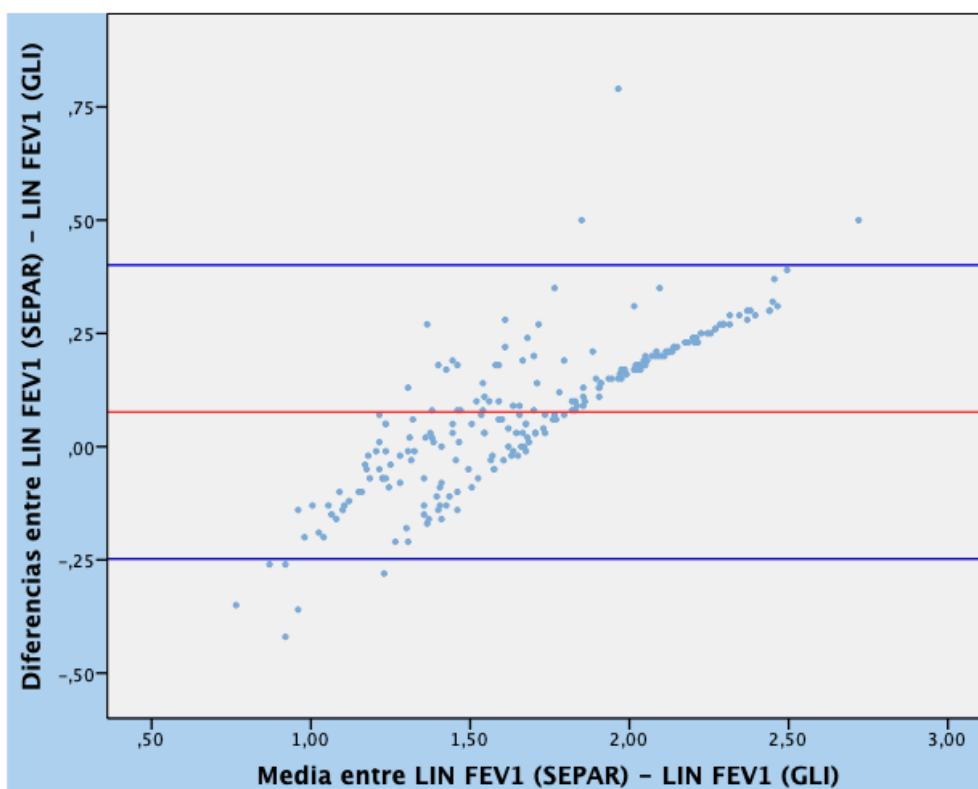


Figura 64. Test de Bland-Altman de LIN – FEV<sub>1</sub>. Línea roja: acuerdo promedio observado. Líneas azules: Límite de acuerdo del 95%.

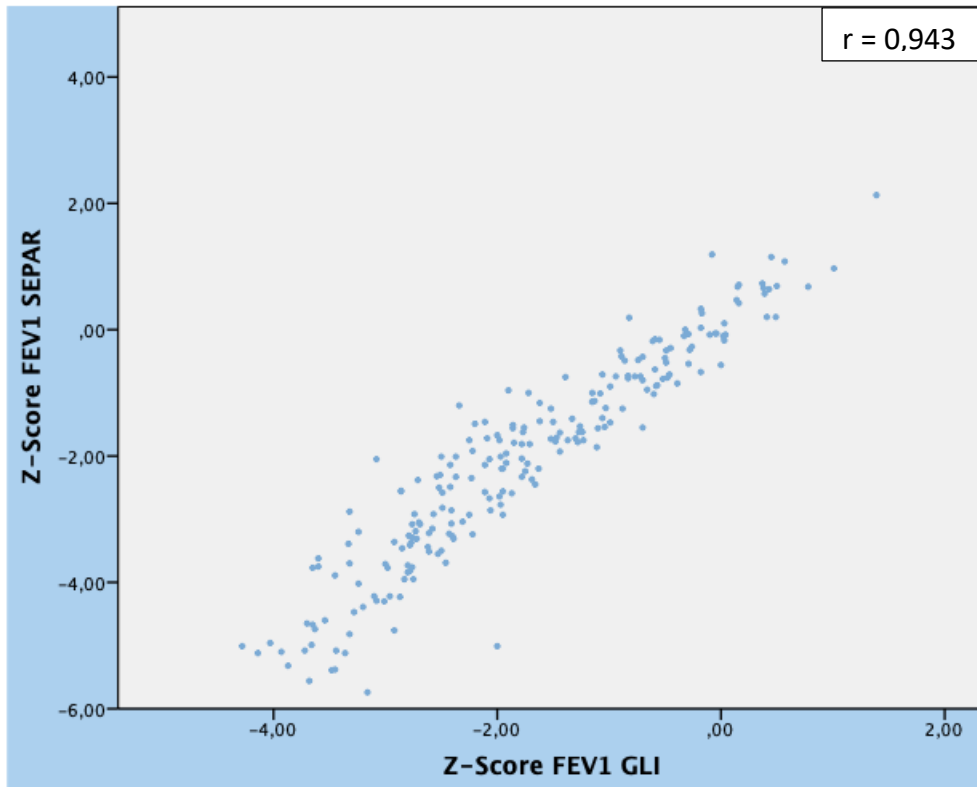


Figura 65. Correlación entre Z-Score FEV<sub>1</sub> SEPAR y GLI<sub>2012</sub>.

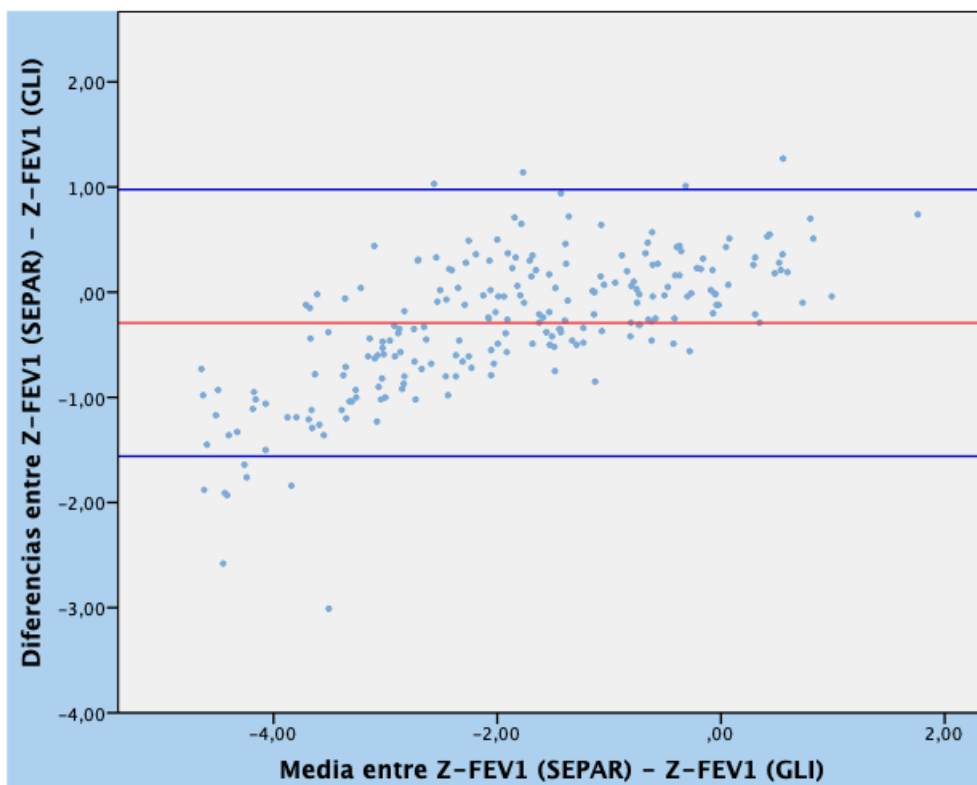


Figura 66. Test de Bland-Altman de Z-Score FEV<sub>1</sub>. Línea roja: acuerdo promedio observado. Líneas azules: Límite de acuerdo del 95%.

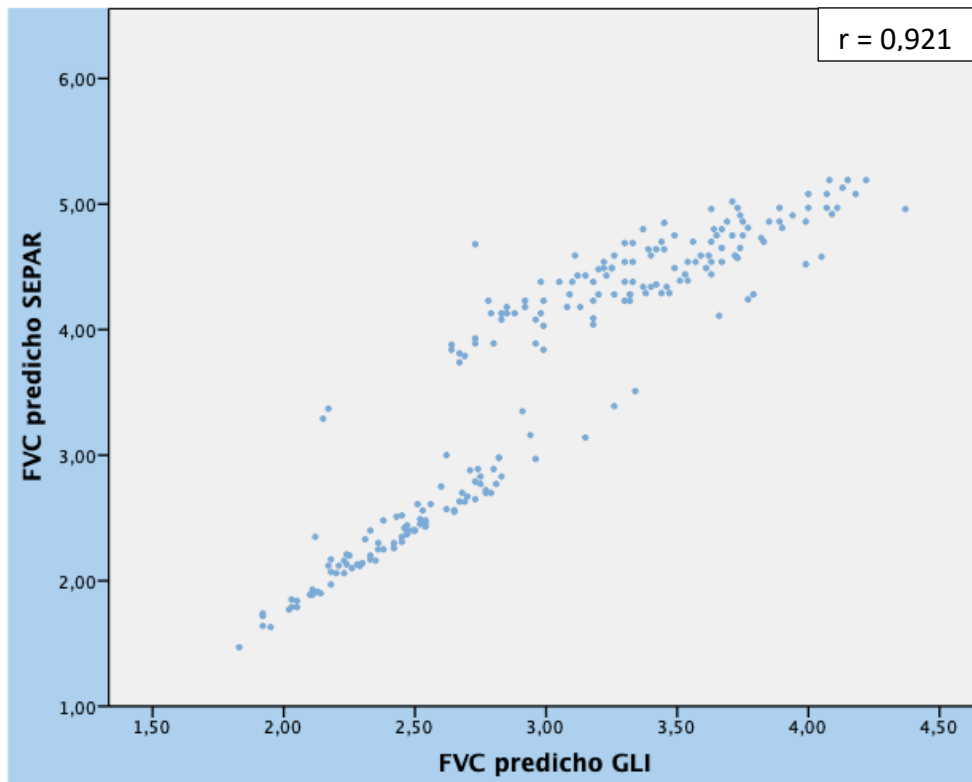


Figura 67. Correlación entre FVC predicho SEPAR y GLI<sub>2012</sub>.

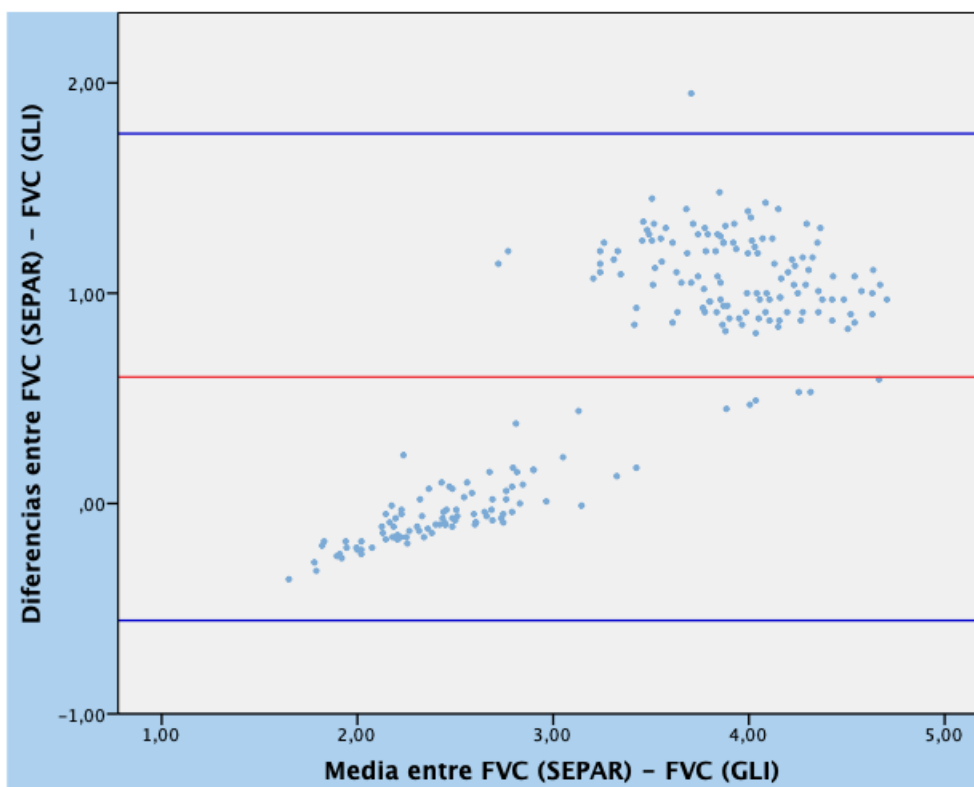


Figura 68. Test de Bland-Altman de FVC. Línea roja: acuerdo promedio observado. Líneas azules: Límite de acuerdo del 95%.

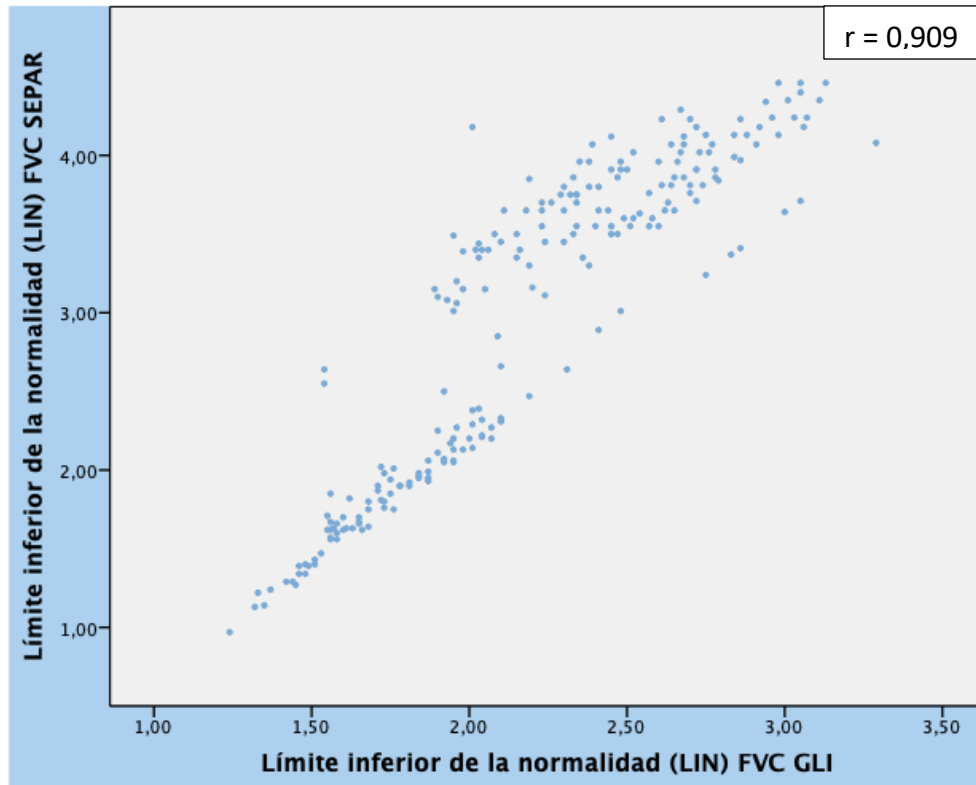


Figura 69. Correlación entre LIN – FVC de SEPAR y GLI<sub>2012</sub>.

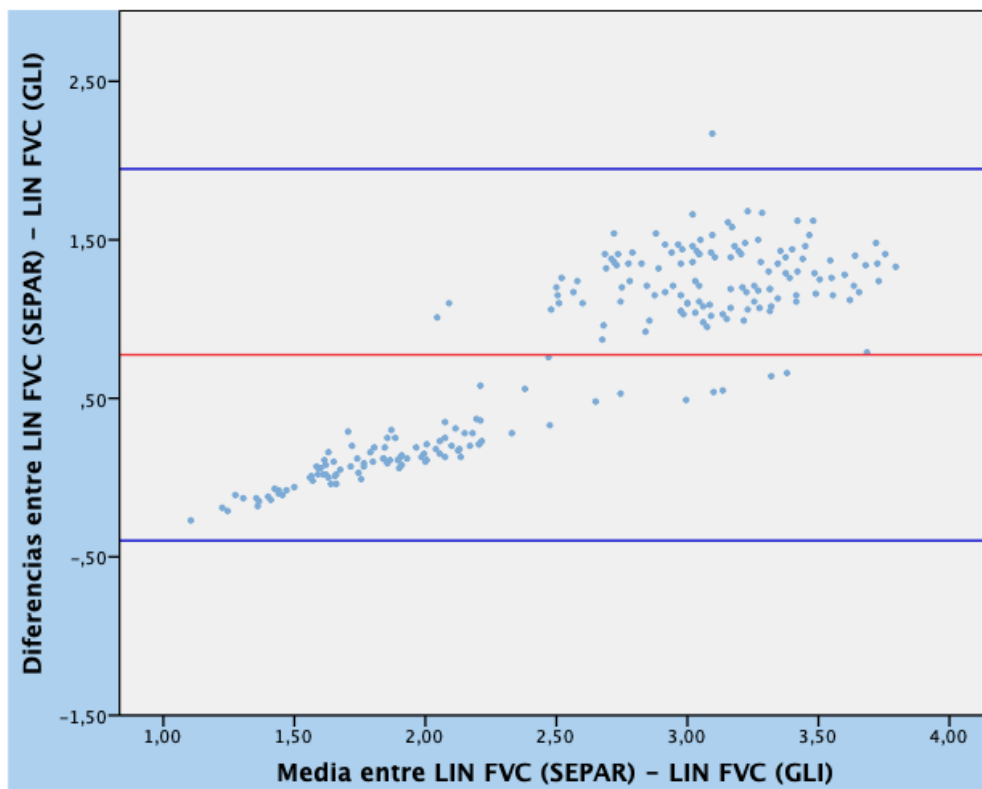


Figura 70. Test de Bland-Altman de LIN – FVC. Línea roja: acuerdo promedio observado. Líneas azules: Límite de acuerdo del 95%.

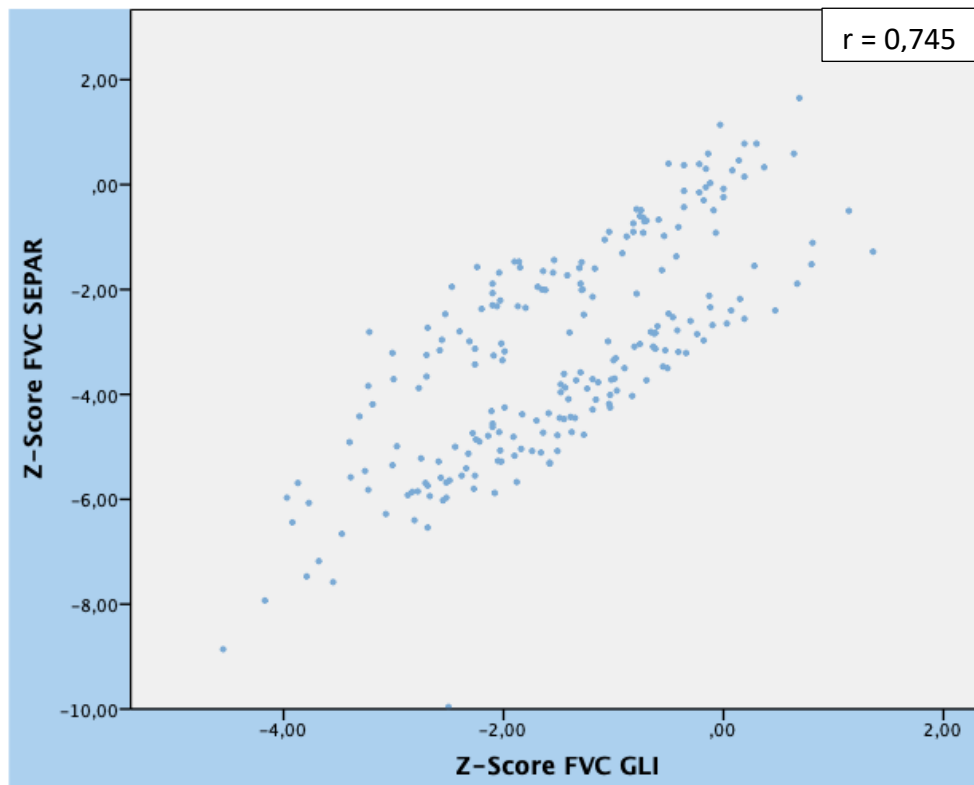


Figura 71. Correlación entre Z-Score – FVC de SEPAR y GLI<sub>2012</sub>.

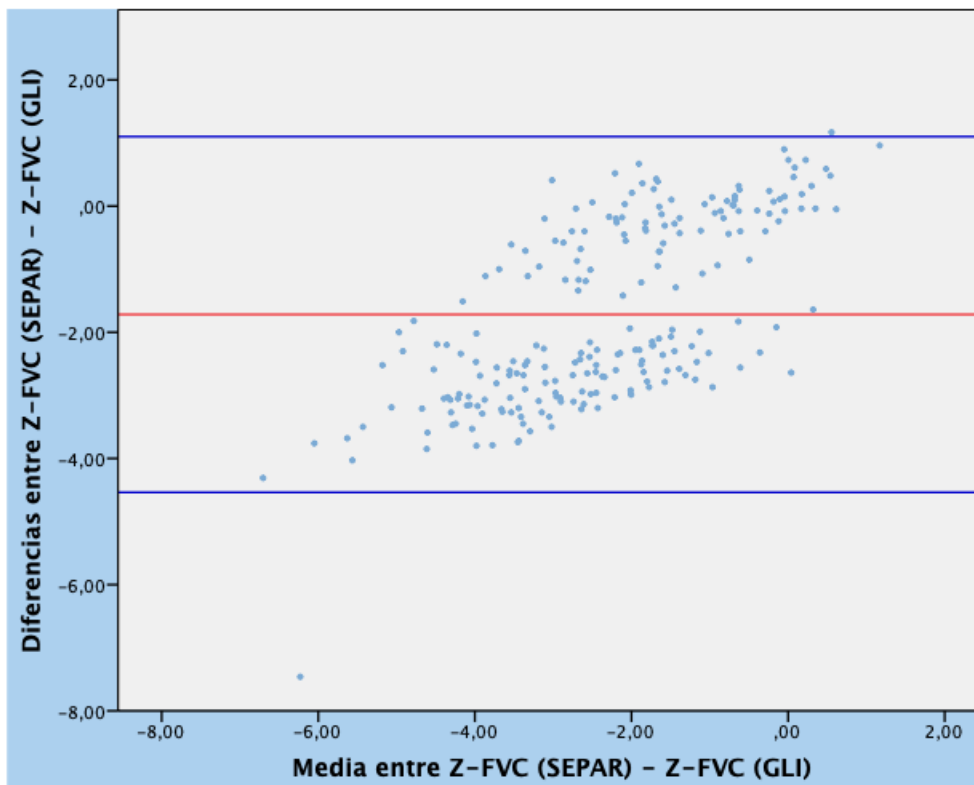


Figura 72. Test de Bland-Altman de Z-Score FVC. Línea roja: acuerdo promedio observado. Líneas azules: Límite de acuerdo del 95%.



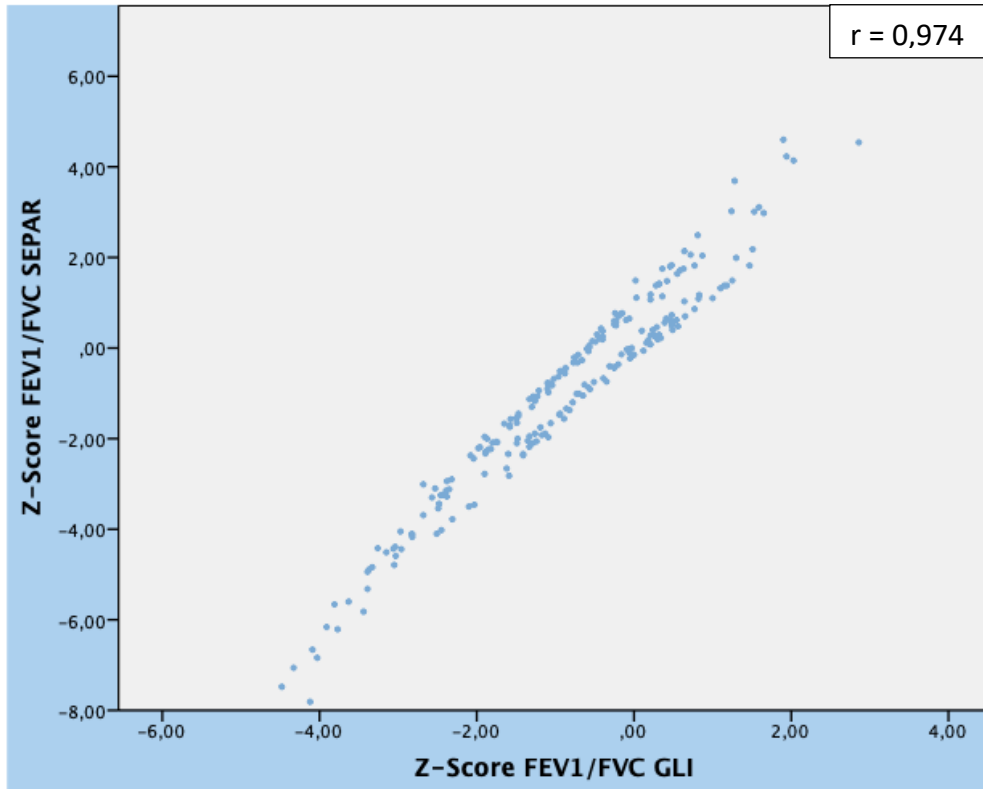


Figura 73. Correlación entre Z-Score – FEV<sub>1</sub>/FVC de SEPAR y GLI<sub>2012</sub>.

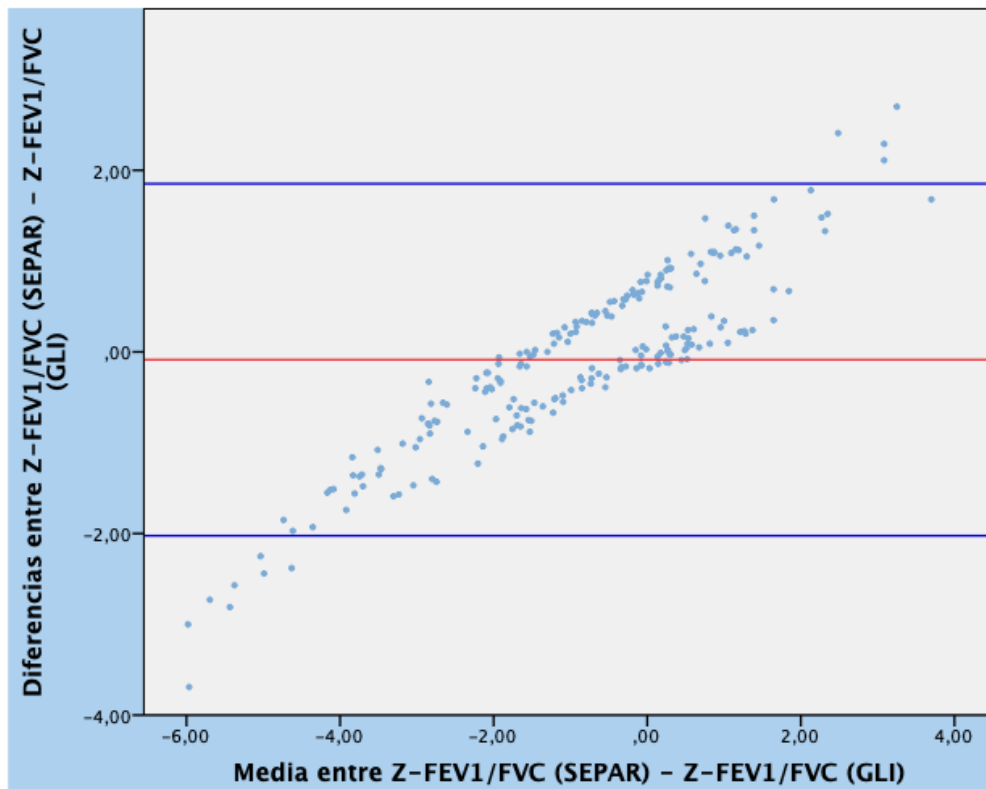


Figura 74. Test de Bland-Altman de Z-Score FEV<sub>1</sub>/FVC. Línea roja: acuerdo promedio observado. Líneas azules: Límite de acuerdo del 95%.

### 7.5. GRAVEDAD DE LA OBSTRUCCIÓN: PORCENTAJE FIJO VS Z-SCORE.

Del total de los pacientes con diagnóstico de obstrucción (n = 136) utilizando como criterio diagnóstico el LIN de las fórmulas GLI<sub>2012</sub> o lo que es lo mismo el presentar un valor Z-Score menor de -1.645 del cociente FEV<sub>1</sub>/FVC, la gradación de la gravedad (Tabla 40) que se obtuvo al aplicar el porcentaje sobre el valor predicho fueron: 45 (33,1%) leve, 17 (12,5%) moderado, 27 (19,9%) moderado-grave, 33 (24,3%) grave y 14 (10,3%) muy grave; y con el valor del Z-Score propuesto por Quanjer y colaboradores (163) fueron: 43 (31,6%) leve, 18 (13,2%) moderado, 28 (20,6%) moderado-grave, 37 (27,2%) grave y 10 (7,4%) muy grave.

	% valor predicho	GLI <sub>2012</sub>
<b>Leve</b>	45 (33,1%)	43 (31,6%)
<b>Moderado</b>	17 (12,5%)	18 (13,2%)
<b>Moderado-grave</b>	27 (19,9%)	28 (20,6%)
<b>Grave</b>	33 (24,3%)	37 (27,2%)
<b>Muy grave</b>	14 (10,3%)	10 (7,4%)

Tabla 21. Gravedad según porcentaje sobre valor predicho y Z-Score

El valor del coeficiente de correlación de *Spearman* entre las diferentes formas de realizar la gradación de la obstrucción fue de 0,906 (Figura 84).

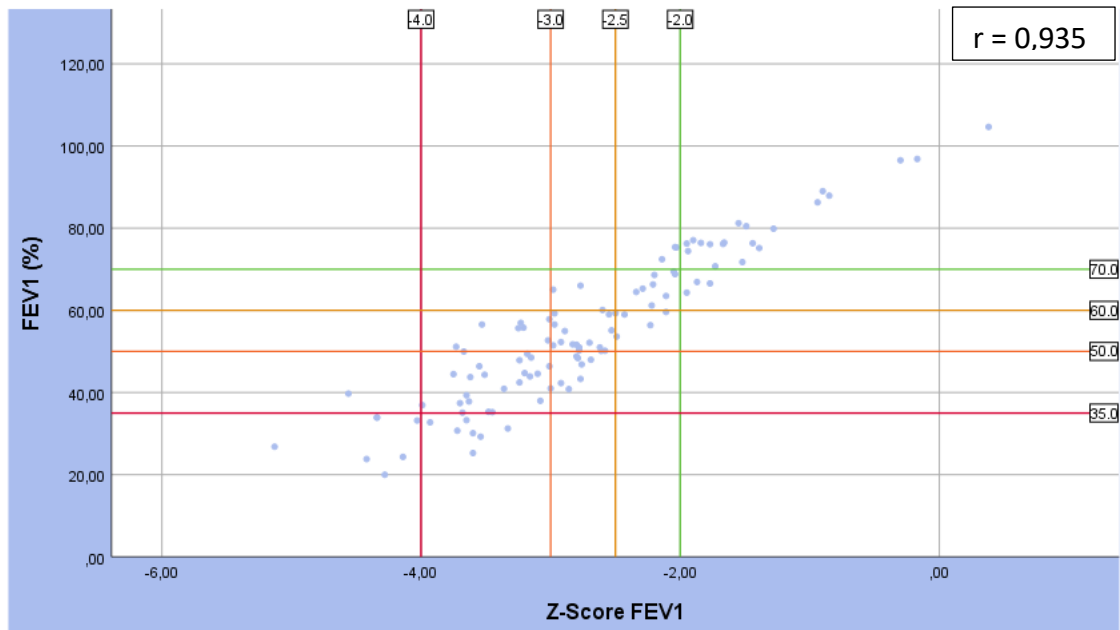


Figura 75. Relación entre FEV<sub>1</sub> (porcentaje sobre el valor predicho) y Z-Score. Gravedad en función del porcentaje del valor predicho (líneas horizontales) y Z-Score (líneas verticales).

En la Tabla 41 y el Diagrama de barras 1 se muestra la gravedad de obstrucción medida en función del criterio de Z-Score o por el porcentaje sobre el valor predicho.

		Gravedad por Z-Score					
		Leve	Moderado	Moderado grave	Grave	Muy grave	Total
Gravedad por FEV <sub>1</sub> (%)	Leve	40	4	1	0	0	45
	Moderado	3	9	4	1	0	17
	Moderado-grave	0	5	15	7	0	27
	Grave	0	0	8	22	3	33
	Muy grave	0	0	0	7	7	14
	Total	43	18	28	37	10	136

Tabla 22. Gravedad por porcentaje del valor predicho y Z-Score.

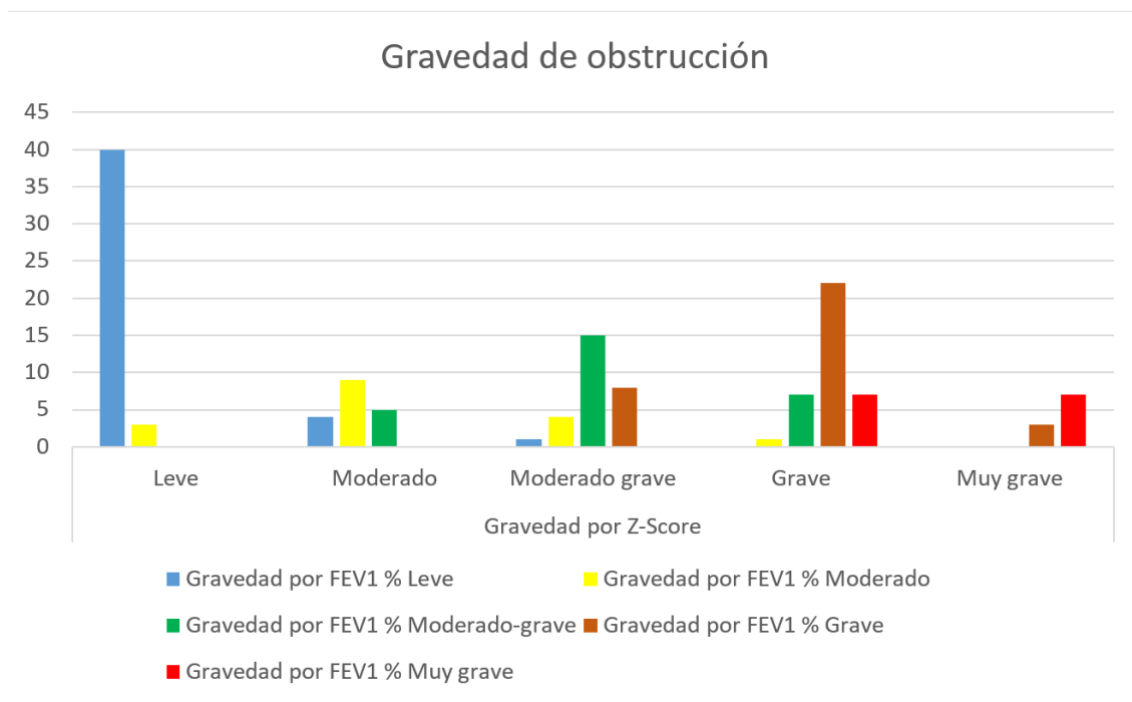


Diagrama de barras 1. Gravedad por Z-Score y por FEV<sub>1</sub> (porcentaje del valor predicho).

Por último, en las Tablas 42 y Figuras 85 se muestran la gradación de la gravedad de obstrucción en sujetos con 60 años o menos, mientras que en la Tabla 43 y Figura 86 se muestran los datos de los sujetos con más de 60 años.

		Gravedad por Z-Score					
≤60 años		Leve	Moderado	Moderado grave	Grave	Muy grave	Total
Gravedad por FEV1%	Leve	34	4	1	0	0	39
	Moderado	0	5	3	1	0	9
	Moderado-grave	0	0	2	6	0	8
	Grave	0	0	0	4	3	7
	Muy grave	0	0	0	0	3	3
	Total	34	9	6	11	6	66

Tabla 23. Gravedad por porcentaje del valor predicho y Z-Score.

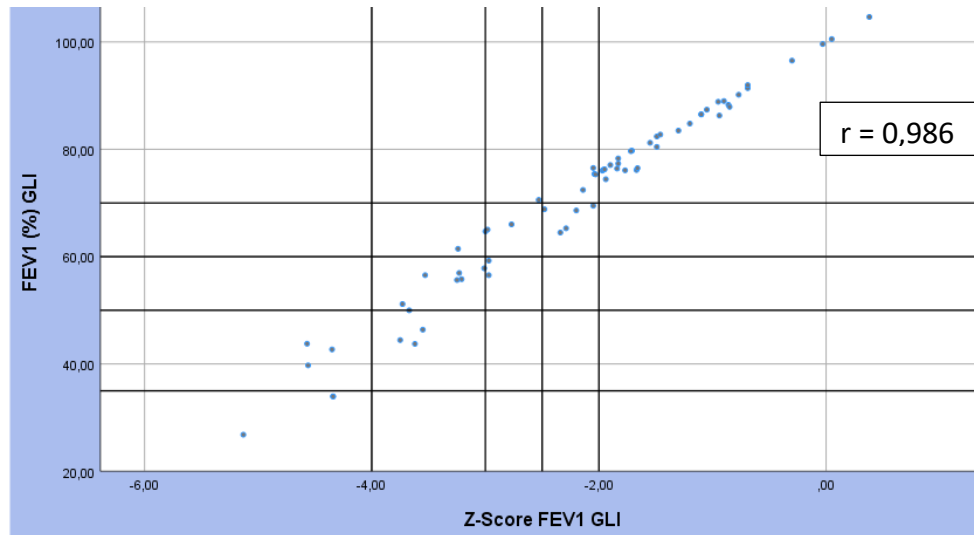


Figura 76. Relación entre FEV<sub>1</sub> (porcentaje del valor predicho) y Z-Score. Gravedad en función del porcentaje del valor predicho (líneas horizontales) y Z-Score (líneas verticales).

		Gravedad por Z-Score					
>60 años		Leve	Moderado	Moderado grave	Grave	Muy grave	Total
Gravedad por FEV1%	Leve	6	0	0	0	0	6
	Moderado	3	4	1	0	0	8
	Moderado-grave	0	5	13	1	0	19
	Grave	0	0	8	18	0	26
	Muy grave	0	0	0	7	4	11
	Total	9	9	22	26	4	70

Tabla 24. Gravedad por porcentaje del valor predicho y Z-Score.

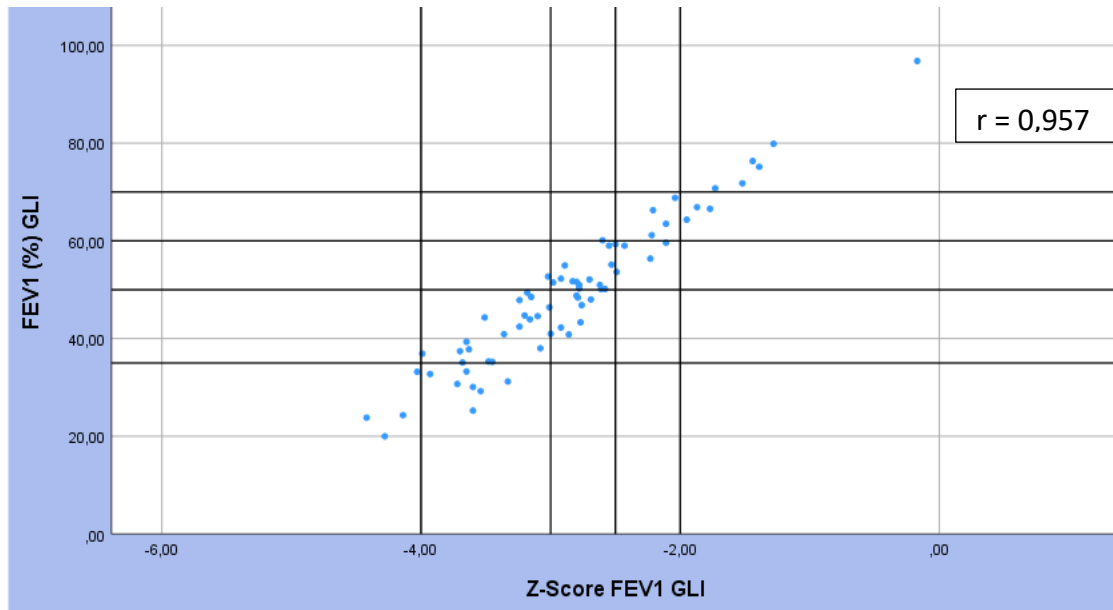


Figura 77. Relación entre FEV<sub>1</sub> (porcentaje del valor predicho) y Z-Score. Gravedad en función del porcentaje del valor predicho (líneas horizontales) y Z-Score (líneas verticales).







# **DISCUSIÓN**

## **8. DISCUSIÓN**

### **8.1. SOBRE EL DISEÑO DEL ESTUDIO.**

Por su sencillez y aplicabilidad, junto con la ausencia de ecuaciones que englobasen una población global y la dificultad para calcular el LIN de las diferentes ecuaciones, el uso del cociente fijo es un criterio ampliamente aceptado en la práctica clínica habitual y recomendado en las diferentes guías de manejo de EPOC (148,184) y asma (5,6). El desarrollo de las ecuaciones de la GLI<sub>2012</sub> (4) ha permitido solventar estas limitaciones; sin embargo, en nuestra población no disponemos de ningún estudio que haya valorado la validez de los criterios de obstrucción con el cociente fijo utilizando como *Gold Standar* el LIN de las ecuaciones de GLI.

Para determinar la validez de diferentes puntos de corte del cociente fijo, se diseñó un estudio de evaluación diagnóstica, con el objetivo principal de evaluar el desempeño de los valores fijos para cuantificar la magnitud de los errores o, su inverso, de los aciertos en el diagnóstico de obstrucción al flujo aéreo. En la elección de los criterios de inclusión y exclusión, con el objetivo de incluir el mayor número de pruebas e incluir el mayor rango de edad posible, se aplicó 1 criterio de exclusión, aquellas espirometrías forzadas que no cumplieron los criterios de validez, de los grupos D, E y F de la normativa SEPAR (9). La inclusión del mayor número posible de paciente también nos permitió realizar estudios de correlación entre las fórmulas de SEPAR y GLI<sub>2012</sub> y evitar que diferencias del Z-Score puedan ocurrir debido al azar, como se ha hecho en otros estudios (170).

Por el tipo del estudio, no se puede aplicar la aleatorización de los pacientes. A todos los sujetos incluidos que realicen maniobras espirométricas válidas, se les aplica por una parte las ecuaciones de la GLI<sub>2012</sub> y por otra parte las ecuaciones recomendadas por la normativa SEPAR.

### **8.2. SOBRE LOS RESULTADOS.**

### 8.2.1. OBJETIVO PRINCIPAL: VALIDEZ DEL CRITERIO FIJO. OBJETIVO SECUNDARIO: TASAS DE SOBREDIAGNÓSTICO E INFRADIAGNÓSTICO.

Para considerar un diagnóstico como erróneo o certero, los diferentes estudios han utilizado previamente como *Gold Standar* el LIN de diferentes ecuaciones, algunas de ellas de aplicación en el ámbito local (7,189,191,193,199–202,204), aunque las ecuaciones de Hankinson sobre la base de datos NAHNES III (8,150,190,192,194–197) y las de la ESCS (149,190,203,205) han sido las más utilizadas; siendo nuestro estudio el primero que utiliza como patrón de referencia las ecuaciones de al GLL<sub>2012</sub>. Sin embargo, las diferentes normativas para el manejo de asma o de EPOC recomiendan el uso de un valor fijo, utilizando un valor limítrofe diferente en función de si tratamos sujetos con edad menor de 18 años o mayores de 40 años. Como puede apreciarse, existe un rango de edad (desde los 18 hasta los 40 años) sobre los cuales no existen recomendaciones para considerar el diagnóstico de obstrucción al flujo aéreo.

En nuestro ámbito, además de utilizar las ecuaciones propuestas por la ESCS/ERS, se han utilizado otras 3 ecuaciones por rangos de edad recomendados por la SEPAR. Como veremos más adelante, existe correlación entre las fórmulas propuestas por la SEPAR y la GLL<sub>2012</sub>, pero existen desventajas al utilizar las 3 fórmulas propuestas por la SEPAR en su última normativa, entre las cuales destacamos 2: la primera se trata de la ausencia de fórmulas para calcular el LIN del cociente FEV<sub>1</sub>/FVC en los sujetos con edad inferior a 20 años y la segunda tiene que ver con los cambios que se produce en el LIN de dicho cociente en los sujetos que pasan de tener menos de 65 años a más edad al usar diferentes ecuaciones en lugar de las ecuaciones globales de la GLL<sub>2012</sub> (Figura 40).

Existen estudios cuyos resultados favorecen que usemos tanto un criterio como otro para definir la presencia de obstrucción al flujo aéreo.

El estudio publicado por Ekberg-Aronsson et al. (206) se evaluaba el riesgo de mortalidad en función del criterio utilizado como diagnóstico de obstrucción (LIN versus cociente fijo). Cuando se analiza en detalle el estudio objetivamos una serie de hechos que pueden ser llamativos. El primero se trata de que el número de pacientes catalogados como EPOC al presentar un cociente  $FEV_1/FVC < 70\%$  pero que nunca habían fumado, resultó significativo (16,7% del total). Además, el RR de mortalidad en los sujetos con estadio 1, 2 y 3 fue más elevado en estos sujetos que nunca habían fumado con respecto a los exfumadores o fumadores activos. De sobra es conocido que el tabaquismo es el principal agente causal de la EPOC en los países desarrollados y llama la atención la existencia de una proporción tan elevada de sujetos que nunca habían fumado y que la mortalidad sea mayor en este subgrupo de pacientes. En segundo lugar, también llama la atención que los pacientes sin obstrucción (GOLD 0), el RR de mortalidad sea más elevado que los sujetos con obstrucción. Aunque estudios posteriores han ratificado que la presencia de síntomas predice el riesgo de mortalidad, desconocemos si estas diferencias se deben a errores en la clasificación de los sujetos, es decir, que los sujetos con síntomas y con  $FEV_1/FVC > 70\%$  más jóvenes incluidos en el programa *Malmö Preventive Program* podrían haber presentado obstrucción si el criterio utilizado fuese el propuesto por GLL<sub>2012</sub> y sean éste grupo de sujetos quienes tuvieron mayor mortalidad en comparación con los sujetos que sí presentaron obstrucción. Además, en este estudio existieron otras limitaciones que fueron descritos por los propios autores, siendo los siguientes los más destacables: 1) El protocolo de las pruebas de función pulmonar no cumplió con los estándares de las recomendaciones vigentes en su momento, por tanto, los datos de función pulmonar pueden no ser representativos de los sujetos estudiados. 2) Los datos que se recogieron en el programa *Malmö Preventive Program* fueron evaluados en un momento puntual, por tanto, se desconoce si los síntomas de bronquitis crónica fueron estables o llegaron a desaparecer. Con los datos expuestos, concluimos que estos resultados nos llevan a la hipótesis de que el diagnóstico con el criterio fijo o la clasificación de la gravedad con el porcentaje sobre el predicho no son herramientas adecuadas para el diagnóstico de los pacientes con sospecha de EPOC.

En el estudio de Geijer et al. (207) demostraron que los pacientes con peor función pulmonar y más sintomáticos tenían un peor pronóstico. No obstante, y desde nuestro punto de vista, tiene el defecto de no comparar si los pacientes que presentaban un  $FEV_1/FVC < 70\%$  y  $< LIN$  tenían peor evolución con respecto a los pacientes con  $FEV_1/FVC < 70\%$  pero  $> LIN$ , puesto que no se analizaron los resultados en estos grupos. Por lo tanto, consideramos que los resultados del estudio no nos permiten conocer si los pacientes con  $FEV_1/FVC < 70\%$  y  $> LIN$  presentan una peor evolución de con respecto a los que tienen  $FEV_1/FVC > 70\%$ .

En el estudio de Mannino et al. (196) se evaluó la tasa de mortalidad y los ingresos hospitalarios. La tasa de mortalidad en aquellos pacientes con  $FEV_1/FVC < 70\%$  y  $< LIN$  tenían un riesgo relativo aumentado en todos los estadios, mientras que en los pacientes con  $FEV_1/FVC > LIN$ , sólo el grupo de pacientes en estadio 2 presentaron un aumento del riesgo en la tasa de mortalidad (RR = 2,2, IC 95% 1,7 – 2,7), no existiendo estas diferencias estadísticamente significativas ni el estadio 1 (RR = 1,1, IC 95% 0,96 – 1,3) ni en los estadios combinados 3 y 4 (RR = 3,0, IC 95% 0,6 – 14,3). Además, el mayor número de casos con diagnósticos discrepantes al usar el criterio de cociente fijo o LIN se produjeron en aquellos pacientes con alteraciones funcionales más leves, existiendo diferencias en el diagnóstico en 862 (74,9%) pacientes de los incluidos en este rango. Precisamente en este grupo de pacientes el riesgo de mortalidad no presentó diferencias estadísticamente significativas con un IC del 95% de 0,96 – 1,3. En definitiva, es en este subgrupo donde puede producirse un mayor número de pacientes con sobrediagnóstico de obstrucción, conllevando un sobretratamiento y, por ende, un aumento de costes sanitarios, sin que exista diferencias en las tasas de mortalidad.

En el estudio de Calverley y colaboradores (208) objetivaron que los pacientes con  $FEV_1/FVC < 70\%$  y  $> LIN$  presentaban mayor riesgo de eventos cardiovasculares mayores y menor riesgo de exacerbaciones de EPOC que los pacientes con la ratio  $< 70\%$  y  $< LIN$ . Con estos resultados los autores

concluyeron que el criterio del LIN presentaba limitaciones para el diagnóstico de obstrucción puesto que puede excluir a pacientes que pueden presentar un riesgo cardiovascular más elevado. Sin embargo, nuestra opinión es que este estudio presenta algunas limitaciones en consonancia con la opinión vertida por Vaz Fragoso (211). Según comenta este autor los sujetos incluidos en el estudio TIOSPIR que pertenecieron al grupo discordante ( $FEV_1/FVC < 70\%$ , pero  $\geq$  LIN) presentan condicionantes para el desarrollo de eventos cardiovasculares, factores de riesgo conocidos y ampliamente aceptados como el hábito tabáquico (todos los sujetos presentaban un consumo acumulado de tabaco al menos de 10 paquetes-año), obesidad (22,3%) o directamente presentaban mayor incidencia de enfermedad cardiovascular de base (26,1%) o uso de medicación de control para patología pulmonar o cardíaca con respecto a los sujetos del grupo concordante ( $FEV_1/FVC < 70\%$  y  $<$  LIN). Además, en el grupo de los pacientes con  $FEV_1/FVC \geq$  LIN existía un subgrupo de pacientes con un patrón espirométrico que sugería la presencia de disfunción ventilatoria restrictiva ( $FEV_1/FVC \geq$  LIN y  $FVC <$  LIN) y la presencia de restricción es un factor de riesgo conocido para el desarrollo de eventos cardiovasculares (212). Consideramos que estas limitaciones deben conllevar modificaciones a las conclusiones que llegaron los autores del artículo.

#### 8.2.1.1. Población pediátrica.

En la población pediátrica, la guía GINA recomienda usar el valor del cociente  $FEV_1/FVC$  del 90% como límite para considerar el diagnóstico de obstrucción (6); la base de esta recomendación probablemente fueron los resultados que obtuvieron Wang et al. acerca del LIN del cociente  $FEV_1/FVC$  en la población pediátrica (27), un estudio del año 1993 que se basó en una población que incluía a niños blancos y negros americanos, con una edad comprendida entre los 6 y 18 años. Precisamente por los criterios de inclusión utilizados en este estudio, el LIN obtenido puede tener una validez externa limitada, pudiendo no ser representativo ni por la época ni la región geográfica. La GEMA, en cambio, recomienda un valor arbitrario comprendido entre el 90% y el 85% (5). Nuestro estudio es, a nuestro juicio y tras la revisión bibliográfica

correspondiente, el primero que utiliza las ecuaciones de GLL<sub>2012</sub> como *Gold Standar* para evaluar la validez de los criterios que recomiendan como punto de corte las diferentes guías de manejo de asma bronquial (5,6).

En nuestro estudio, la prevalencia de obstrucción de los pacientes con un rango de edad de los 6 hasta los 18 años fue de 8,3%, siendo unos resultados comparables a otros estudios en población joven (7,191,192,195). Objetivamos que utilizar puntos de corte con alta sensibilidad y baja especificidad (90% y 85%) sobreestima la prevalencia de obstrucción, lo que conllevaría un sobretratamiento y sobrecostos. Así, en comparación con el *Gold Standar*, el punto de corte recomendado del 90% por la GINA (6) y parcialmente por la GEMA (5) supondría en nuestros pacientes una prevalencia de obstrucción de 65,4% con una sobreestimación de obstrucción de 57,1%, y con el 85% recomendado por la GEMA (5) la prevalencia sería del 34,6% con sobreestimación del 26,3%.

En consonancia con las recomendaciones de las sociedades científicas canadienses (182), el valor fijo del 80% del cociente FEV<sub>1</sub>/FVC tiene mayor validez que los puntos de corte superiores; no obstante, éste punto sigue presentando un sobrediagnóstico de hasta un 3,4%. En nuestra serie puntos de corte más bajos (79% y 78%), tanto en niños como en niñas, dieron lugar a menores tasas de sobrediagnóstico de obstrucción, sin incremento relevante de la tasa de infradiagnóstico, estos resultados son comparables al estudio de Stanojevic et al. que definía el LIN en el 78% (87). En este estudio utilizaron el método LMS para definir el LIN de la población estudiada. El mismo método ha sido aplicado en los estudios que generaron las ecuaciones globales del GLL<sub>2012</sub>, los cuales hemos empleado como *Gold Standar*.

#### 8.2.1.2. Población adulta.

Desde el año 2001 en el que se publicó la primera edición la guía GOLD (213), se fijó la recomendación por la cual aquellos pacientes con cociente FEV<sub>1</sub>/FVC menor de 70% eran diagnosticados con limitación al flujo aéreo, pero

como indicaron los autores de la primera edición de la guía GOLD, el valor del 70% fue asignado arbitrariamente y, por tanto, debía ser utilizado con cautela, a la espera de que estudios posteriores confirmaran la idoneidad de este valor. Sin embargo, su uso en la práctica clínica se ha extendido de manera acrítica a toda la población adulta con una edad superior a los 20 años y, en particular, en aquellos sujetos cuya edad fuese superior a 40 años.

En contra de este posible dogma, numerosas publicaciones concluyen que el LIN del cociente FEV<sub>1</sub>/FVC decrece conforme avanza la edad (4,186–189). Nuestros resultados van en consonancia con las conclusiones de estos estudios (Figura 39).

Objetivamos que a medida que avanza la edad el LIN decrece; los sujetos con edad <40 años presentan un LIN superior al 70%, mientras que los sujetos con edad >de 50 años el LIN es inferior a dicho valor, siendo destacable que los sujetos con edad por encima de los 65 años presentan un valor del LIN sensiblemente más bajo del 70%, existiendo 4 grupos diferentes de pacientes (Figura 39):

- 1) Grupos de pacientes concordantes:
  - a. Pacientes sin obstrucción.
  - b. Pacientes con obstrucción.
  
- 2) Grupos de pacientes discordantes:
  - c. Pacientes con obstrucción por LIN y sin obstrucción por criterio fijo.
  - d. Pacientes con obstrucción por criterio fijo y sin obstrucción por LIN.

La prevalencia de obstrucción en nuestro estudio fue del 22,4% (n = 107) pacientes, mientras que al usar el valor limítrofe de 70% el número de pacientes diagnosticados con obstrucción fue de 171 (35,8%), con una tasa de sobrediagnóstico (grupo “d”) de 67 (14,0%) pacientes y una tasa de



infradiagnóstico (grupo “c”) de 3 (0,6%) pacientes. Como ocurre en otros estudios, el sobrediagnóstico de obstrucción se produce en los sujetos con edad >45 años y, en particular, en los sujetos de >65 años; mientras todos los pacientes con infradiagnóstico se producen en los sujetos jóvenes (< 45 años). Al valorar si existe otro punto de corte que presentase mayor validez en este amplio rango de edad, objetivamos que no existe ningún punto que pueda aplicarse en la práctica clínica sin que presente tasas de infra y/o sobrediagnósticos clínicamente relevantes, tasas que oscilan entre el 7,1% de infradiagnóstico si utilizamos puntos de corte más bajos (60%) a 29,4% de sobrediagnóstico si utilizamos valores más elevados (75%) (Tabla 36).

Realizamos un análisis por rangos de edad, en primer lugar con los rangos de edad definidos por las ecuaciones recomendadas por la SEPAR (20-65 años y >65 años) y posteriormente separando el primer grupo en 2 rangos diferentes (uno entre los 20 y 45 años y otro entre los 45 y 65 años) en similitud con otros estudios (8,190–192,194,195) y manteniendo un tercer grupo con los pacientes mayores de 65 años.

1) Rango de edad mayor o igual de 20 y menor 65 años.

La prevalencia de obstrucción fue del 20,1% (n = 51). El punto de corte con mayor área bajo la curva se obtuvo con 69% (tabla 28). Con este valor la prevalencia de obstrucción fue del 21,3% (n = 54), con una sensibilidad del 92,2% y una especificidad del 96,6%. Se produjeron 7 (2,8%) sobrediagnosticados y 4 (1,6%) de infradiagnósticos. Con el valor del 70% la prevalencia fue 25,2%, de los cuales 16 (6,3%) eran sobrediagnosticados y 3 (1,2%) infradiagnosticados.

Cuando se diferenciaron en otros 2 subgrupos la validez mejoró al utilizar de manera global.

a. Rango de edad entre 20 y menor 45 años.

La prevalencia de obstrucción fue del 21,2% (n = 14). El punto de corte con mayor área bajo la curva se obtuvo con 72% (tabla 31). Con este valor la prevalencia de obstrucción fue del 24,2% (n = 17), con una sensibilidad del 100% y una especificidad del 96,2%. El número de pacientes sobrediagnosticados fueron 2 (3,0%), sin producirse infradiagnósticos.

Con el valor de 70% en 3 (4,5%) pacientes que presentan obstrucción con el LIN no habrían sido diagnosticados con limitación al flujo aéreo, sin presentar sobrediagnóstico en este rango de edad.

La prevalencia de obstrucción y la tasa de infradiagnósticos de nuestro estudio fue similar a otros estudios que incluyeron sujetos en este rango de edad (7,8,188,190–195). En nuestro estudio no se objetivó sobrediagnóstico en este rango de edad al igual que los resultados del estudio publicado por Hansen et al. (214), mientras que en otros estudios (190) este hecho se produce incluso en pacientes con edad inferior a los 30 años. Probablemente estas diferencias se deban a las diferencias metodologías de las ecuaciones usadas como referencia.

b. Rango de edad entre 45 y menor de 65 años.

La prevalencia de obstrucción fue del 19,7% (n = 37). En este rango se obtuvo 2 puntos de corte con la mayor área bajo la curva, que fueron con 68 y 67% (tabla 32). Con 68% la prevalencia de obstrucción fue del 22,9% (n = 17), con una sensibilidad del 100% y una especificidad del 96,0%. El número de pacientes sobrediagnosticados fueron 6 (3,2%), sin presentar pacientes con infradiagnóstico. Con 67% la prevalencia de obstrucción fue del 20,2% (n = 38), con una sensibilidad del 97,3% y una especificidad del 98,7%. El número de pacientes sobrediagnosticados fueron 2 (1,1%) y 1 (0,5%) con infradiagnóstico. Dado que la prevalencia de obstrucción con 67% fue más parecida al LIN, consideramos que este valor puede tener más validez.

Con el valor de 70% no se habrían producido infradiagnósticos, mientras que el sobrediagnóstico se habría producido en 16 (8,5%) pacientes.

La prevalencia de obstrucción en nuestro estudio fue similar a los publicados por los grupos de Celli, Lau y Hnizdo (191,192,195), pero más elevadas que otros (197,201). El sobrediagnóstico obtenido en este grupo de edad con el cociente fijo fue comparable a los resultados obtenidos en los estudios de Hnizdo, Schermer, Vollmer (149,150,195). Resulta llamativo que en nuestro estudio no se produjesen infradiagnósticos en este rango de edad, en contraposición con otros estudios que indican que el LIN de los sujetos a partir de los 45-50 años es inferior al 70% (4,186–189,195,214). Estas discrepancias pudieron ser secundarias a que en este rango de edad el número de sujetos incluidos fue bajo ( $n = 66$ ).

## 2) Pacientes con edad $\geq 65$ años.

La prevalencia de obstrucción fue del 26,0% ( $n = 58$ ). El punto de corte con mayor área bajo la curva se obtuvo con 63% (Tabla 33). Con este valor la prevalencia de obstrucción fue del 28,7% ( $n = 64$ ), con una sensibilidad del 100% y una especificidad del 96,4%. El número de pacientes sobrediagnosticados fue de 6 (2,7%), sin pacientes con infradiagnóstico.

Con el valor de 70% no se habrían producido infradiagnósticos, mientras que el sobrediagnóstico se habría producido en 51 (39,5%) pacientes.

La prevalencia de obstrucción en nuestro estudio fue similar a la publicada por los grupos de Mannino, Lau, Vaz-Fragoso y Hnizdo (191,195,196,198). En estos estudios la tasa de sobrediagnósticos también fue elevados, desde un 24,5% en el estudio de Vaz-Fragoso (198) hasta un 45,4% del estudio del Lau y colaboradores (191). En estudios que incluían un rango de edad más amplio, si se analizan los resultados de los sujetos que tenían una edad  $\geq 65$  años, el sobrediagnóstico también fue comparable (149,150,214). En ninguno de estos estudios se produjeron infradiagnósticos, al igual que en nuestro estudio.

## 3) Todos los pacientes adultos.

La prevalencia de obstrucción fue del 22,9% (n = 109). El punto de corte con mayor área bajo la curva se obtuvo con 67% (Tabla 36). Con este valor la prevalencia de obstrucción fue del 27,3% (n = 124), con una sensibilidad del 78,5% y una especificidad del 98,0%. El número de pacientes sobrediagnosticados fue de 28 (5,9%), y el número de pacientes con infradiagnóstico fue de 7 (1,5%).

Con el valor de 70% se habrían producido infradiagnósticos en 3 (<0,01%), mientras que el sobrediagnóstico se habría producido en 67 (14,5%) pacientes.

En definitiva, con estos resultados consideramos que utilizar un sólo punto de corte en un rango de edad tan amplio conlleva errores en el diagnóstico en un número considerable de pacientes.

En la actualidad, estamos a la espera de que el software de los equipos de función pulmonar se actualice a las ecuaciones de GLL<sub>2012</sub>, en particular los equipos que funcionan en los laboratorios de función pulmonar y los que están disponibles en atención primaria, y, por otra parte, supone un gran desafío que clínicos asimilen conocimientos acerca de la interpretación con el LIN y el Z-Score (215); por ello, utilizar varios puntos de corte en función del rango de edad puede mejorar la precisión diagnóstica en aquellos pacientes que pueden presentar patologías que cursen con obstrucción al flujo aéreo como la EPOC o el asma, minimizando en la práctica clínica la cuantía de los errores.

## 8.2.2. OBJETIVOS SECUNDARIOS.

8.2.2.1. Gravedad según valor Z-Score en lugar del porcentaje sobre el valor predicho.

En este apartado se valoró la gravedad medido por el valor de Z-Score del FEV<sub>1</sub>, así como la concordancia de esta forma de gradación con respecto a

la manera que tradicionalmente se ha usado como medir la gravedad de la obstrucción, que es con el porcentaje sobre el valor predicho/teórico del paciente.

Medido por *Z-Score*, la gravedad de los pacientes con obstrucción se distribuyó como se indica en la tabla 40, presentando una correlación muy elevada con la gradación medida por el porcentaje del valor predicho (Figura 84).

Sin embargo, cuando se valora a los pacientes con obstrucción por el valor *Z-Score* en comparación con el porcentaje sobre valor predicho vemos que existe algunos casos con discrepancias relevantes. Por ejemplo, visualizamos que algunos sujetos pueden presentar una obstrucción grave si se mide por el valor de *Z-Score*, mientras que con el porcentaje sobre el valor predicho presentaría una obstrucción moderada (Tabla 41 y Diagrama de barras 1).

En nuestro estudio no se realizó una valoración del pronóstico de los pacientes al utilizar un criterio u otro. El único estudio que ha valorado el pronóstico de los pacientes fue el realizado por Tejero et al. que valoró la mortalidad al utilizar un criterio u otro (216). En dicho estudio objetivaron que, en sujetos con EPOC, usar la gradación de la obstrucción al flujo aéreo con el valor *Z-Score* predecía peor la mortalidad que si se utiliza el porcentaje sobre el valor predicho. Estos resultados eran más pronunciados en los sujetos con edad >60 años; a partir de esta edad el número de pacientes con obstrucción muy grave disminuía significativamente si se usaba el *Z-Score*. Los autores concluyeron que posiblemente el *Z-Score* infraestimaba la gravedad de la obstrucción en los sujetos >60 años.

Sin embargo, como bien indica otros autores (217,218), los resultados de este estudio pueden estar influenciados por la edad, como aclaramos a continuación.

En primer lugar, utilizaron como criterio diagnóstico de obstrucción al flujo aéreo en un umbral dual para FEV<sub>1</sub>/FVC de <0,70 y por debajo del LIN. Este enfoque diagnóstico puede resultar problemático (218); ésta producirá un

infradiagnostico a personas menores de 45–50 años (ya que el  $FEV_1/FVC$  puede ser  $<LIN$  pero  $>0.70$ ) y conducirá a una clasificación espirométrica indeterminada en personas de mayor edad (muchos de los cuales presentarán un  $FEV_1/FVC <0.70$  pero  $\geq LIN$ ). Además, al definir la gravedad en función de los umbrales del porcentaje sobre el valor predicho, se asume incorrectamente que un valor determinado tiene el mismo significado para todas las personas, es decir, el 80% sobre el valor predicho tiene el mismo significado para sujetos de todas las edades. Sin embargo, estamos aceptando como verdad una falacia, así un valor del 80% sobre el valor predicho corresponde al percentil 6 a los 40 años de edad y en el percentil 14 a los 70 años. En definitiva, la base que utilizaron Tejero y colaboradores para calcular el riesgo relativo (EPOC leve) era probablemente más joven (y más saludable) y los grupos de comparación de EPOC grave y muy grave probablemente eran mayores (y menos saludables). Nuestros resultados (Tablas 42-43 y Figuras 85-86) están en consonancia con esta afirmación, al utilizar el porcentaje sobre el valor predicho obtenemos un mayor número de sujetos con obstrucción leve en los pacientes más jóvenes, mientras que en los sujetos de mayor edad se obtenía un mayor número de sujetos con obstrucción más grave.

En segundo lugar (217), se conoce que la edad avanzada es un potente predictor de disminución de supervivencia por cualquier causa en sujetos con patología respiratoria como la EPOC como en aquellos que no lo presentan (219,220).

Por último, actualmente no existe debate de que el  $FEV_1$  de manera aislada es un mal predictor de mortalidad y de resultados clínicos (221,222); por este motivo, las recientes directrices de la GOLD han excluido el  $FEV_1$  como el parámetro de toma de decisiones para elegir la farmacoterapia adecuada.

En resumen, la ventaja del *Z-Score* se fundamenta en que minimiza estos sesgos producidos por la edad. Sin embargo, deben realizarse más estudios que relacionen la gravedad evaluada por el valor *Z-Score* y variables clínicamente relevantes como la mortalidad o la morbilidad.

### 8.2.2.2. Correlación entre las fórmulas SEPAR y GLI<sub>2012</sub>.

Otro objetivo secundario que hemos valorado en nuestro estudio ha sido la correlación entre las fórmulas propuestas por la SEPAR y la GLI<sub>2012</sub> para los valores de FEV<sub>1</sub>, FVC y la ratio FEV<sub>1</sub>/FVC. Tras la revisión bibliográfica realizada, desconocemos la existencia de otros estudios que hayan valorado esta correlación en un rango de edad tan amplio, existiendo otros estudios que han valorado la aplicabilidad de las ecuaciones GLI<sub>2012</sub> en la población pediátrica (167,168,170); por tanto, creemos que es el primer estudio que analiza la correlación entre las fórmulas propuestas por SEPAR y la GLI<sub>2012</sub>, así como la aplicabilidad de estas últimas en toda la población española.

Para establecer esta correlación utilizamos 3 métodos; en primer lugar, medimos la correlación medida por el coeficiente de *Pearson*, en segundo lugar, se valoró las diferencias medias de los valores *Z-Score* y, en tercer lugar, realizamos un test visual con el test de *Bland-Altman*. Estas comparaciones se estratificaron por rangos de edad, que fueron determinados por los rangos de edad establecidos por las ecuaciones recomendadas en la normativa SEPAR (9).

En el rango de edad que comprende los 6 y 20 años la correlación medida por el coeficiente *Pearson* fue excelente en los parámetros de FEV<sub>1</sub>, FVC y el LIN de ambos parámetros y moderada en el *Z-Score* de FEV<sub>1</sub>, *Z-Score* de FVC y *Z-Score* del cociente FEV<sub>1</sub>/FVC. Sin embargo, a pesar de esta correlación moderada, las diferencias en los valores *Z-Score* fueron inferiores a  $\pm 0,5$  en todos los valores (-0,05 en *Z-Score* FEV<sub>1</sub>, -0,31 en *Z-Score* FVC y -0,37 en *Z-Score* FEV<sub>1</sub>/FVC). Estas diferencias son clínica y fisiológicamente poco relevantes y avalan el uso de las ecuaciones GLI<sub>2012</sub> en la población pediátrica. Nuestros resultados fueron similares a los obtenidos por Martín de Vicente y colaboradores, pero difieren con las conclusiones del estudio de Iglesias et al. que obtuvieron unos valores *Z-Score* superiores a  $\pm 0,5$  puntos (168,170). En este rango de edad no hay comparación entre las ecuaciones de Casan et al. y

las de GLL<sub>2012</sub> en el cociente FEV<sub>1</sub>/FVC ni el LIN de dicho cociente, puesto que no existe fórmula para calcular el valor predicho de la relación FEV<sub>1</sub>/FVC en el estudio publicado por Casan et al. (1).

En los pacientes con edad comprendida entre los 20 y 65 años, la correlación con el coeficiente de *Pearson* fue excelente en todos los parámetros, excepto en el cociente FEV<sub>1</sub>/FVC y el LIN de dicho cociente que fue moderado. En cuanto a las diferencias de los valores *Z-Score*, estos fueron -0,37 en *Z-Score* FEV<sub>1</sub>, -0,5 en *Z-Score* FVC y -0,58 en *Z-Score* FEV<sub>1</sub>/FVC. Podemos concluir que en este rango de edad también es aplicable las ecuaciones de GLL<sub>2012</sub> con una excelente correlación con las ecuaciones de Roca et al. Nuestros resultados apoyan el uso de las ecuaciones de GLL<sub>2012</sub> en nuestra área, apoyando el uso de estas ecuaciones a nivel internacional como los resultados obtenidos otros estudios (153,158).

En los pacientes con edad superior a 65 años, la correlación fue moderada en el cociente FEV<sub>1</sub>/FVC, el LIN del cociente y el valor *Z-Score* FVC, mientras que el resto de los parámetros obtuvieron un valor del coeficiente de *Pearson* >0,9, es decir, presentaban una correlación excelente. Las diferencias en el valor *Z-Score* fueron inferiores a  $\pm 0,5$  tanto en el *Z-Score* FEV<sub>1</sub> como en el *Z-Score* FEV<sub>1</sub>/FVC, que fueron respectivamente -0,29 y -0,08. Sin embargo, en el *Z-Score* FVC las diferencias fueron significativas (-1,71). Con estos datos, las ecuaciones publicadas por García-Río y su equipo investigador parecen producir unos valores teóricos del FVC superiores a las ecuaciones GLL<sub>2012</sub>, por lo que pueden producir una tasa de diagnóstico más elevado de disfunción ventilatoria restrictiva, que debe ser confirmado posteriormente con técnicas de volumen pulmonar. En cuanto al diagnóstico de disfunción ventilatoria obstructiva, definida como sabemos por valor el cociente FEV<sub>1</sub>/FVC o su valor *Z-Score*, ambas ecuaciones tienen una excelente correlación. En definitiva, consideramos que tanto las ecuaciones de García-Río et al. pueden ser remplazadas por las de GLL<sub>2012</sub>.



Finalmente, mediante el test visual de *Bland-Altman* objetivamos casi todos los puntos están incluidos en el intervalo del 95% en todos los parámetros y rangos de edad; por ello, concluimos que existe una correlación excelente entre ambas fórmulas.







# **PUNTOS DÉBILES Y PUNTOS FUERTES**

## **9. PUNTOS DÉBILES Y PUNTOS FUERTES.**

En este apartado presentamos los puntos débiles de nuestro estudio, así como aquellos puntos fuertes que consideramos que presenta.

En el apartado de puntos débiles, el principal está en relación a que no se analizó la sintomatología que presentaba los pacientes ni el curso evolutivo de las enfermedades que padecían. Por tanto, se desconoce si los más sintomáticos o más graves eran aquellos que presentaban este cociente reducido. No obstante, otros estudios ya han demostrado que un ratio  $FEV_1/FVC$  disminuido es un predictor de mal pronóstico, en particular en los pacientes con diagnóstico de asma bronquial (180,223). En los sujetos con edad pediátrica, Bacharier et al. (223) demostraron que la gravedad del asma clasificada por la frecuencia de los síntomas y el uso de medicamentos no se correlacionaba con el valor del  $FEV_1$ , a diferencia del cociente  $FEV_1/FVC$ , que disminuía progresivamente cuanto mayor era la gravedad del asma. Paull et al. (180) demostraron que el  $FEV_1$  no era útil como parámetro para estratificar el riesgo de asma de los pacientes pediátricos, mientras que el cociente discriminaba mejor a los sujetos asmáticos de los sujetos sanos.

Por último, otro punto débil del estudio podría estar relacionado con el carácter retrospectivo de nuestro estudio; sin embargo, consideramos que los resultados no serían muy diferentes si se hubiese realizado un estudio prospectivo, al realizarse todas las pruebas en las mismas condiciones, con los mismos equipos y técnicos, y el análisis de los valores *Z-Score* se realizó a posteriori.

En contraposición consideramos presenta puntos fuertes. Es el primer estudio que ha valorado la validez del criterio fijo utilizando como *Gold Standar* el LIN obtenido en las ecuaciones de la  $GLI_{2012}$ . Su relevancia radica en que, en la actualidad, tanto en atención primaria como en atención especializada, existen numerosos equipos para la realización de pruebas funcionales respiratorias cuyo software no integran las ecuaciones  $GLI_{2012}$  y, a pesar del fácil acceso a las herramientas para su cálculo, la mayoría de los clínicos no disponen en su

práctica clínica habitual del tiempo necesario para el cálculo de los valores predichos de las espirometrías forzadas con dichas ecuaciones.

A favor del uso de este criterio fijo está la sencillez y aplicabilidad que apoyan los autores favorables al uso del criterio de cociente fijo. Si en lugar de utilizar un solo punto de corte a toda la población se utilizase varios puntos de corte en función del rango de edad en el que se encuentra un determinado paciente, tendríamos menos probabilidades de obtener un diagnóstico erróneo. Cada punto de corte obtenía un alto grado de sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y negativo, así como un área bajo la curva próxima a 1 del *Gold Standar* apoyado por los autores que abogan por el uso del criterio del LIN (*Z-Score*). En definitiva, tendríamos las ventajas tanto de los autores que apoyan el uso del criterio fijo como de aquellos que abogan por el uso del LIN, puesto que al usar puntos de corte fijos por rango de edad dispondríamos de una herramienta sencilla y fácil de aplicar y, por otra parte, que el punto de corte sea cada vez menor al envejecer es, en parte, lo que apoya a aquellos autores que recomiendan usar el LIN.

Como último punto fuerte, es el primer estudio que valora el grado de correlación entre las ecuaciones recomendadas por la SEPAR en nuestro país con las ecuaciones de GLI<sub>2012</sub>, recomendadas por diferentes sociedades, entre las cuales destaca la ERS. Con los resultados obtenidos en este estudio, consideramos que existe una correlación excelente y las diferencias que presentamos en el valor *Z-Score* no son significativas a nivel clínico, por tanto, se trataría del primer estudio que valida las ecuaciones GLI<sub>2012</sub> en nuestra población, en el rango de edad que comprende desde los 6 hasta los 90 años.





## PUNTOS DÉBILES Y PUNTOS FUERTES



# **CONCLUSIONES**

## **10. CONCLUSIONES.**

1. Los valores recomendados por GINA y GEMA para el diagnóstico de limitación al flujo aéreo en la edad pediátrica conllevan una sobreestimación en la prevalencia de obstrucción.

2. El valor para definir obstrucción en la población pediátrica debería ser ligeramente inferior al 80%, puesto que mejora la precisión diagnóstica, minimizando el porcentaje de infradiagnóstico y disminuyendo el sobrediagnóstico con respecto a los criterios previos, siendo de fácil aplicación en la práctica clínica habitual.

3. En la población adulta, el uso de un solo punto de corte no presenta una validez suficiente.

4. Utilizar el Z-Score del FEV<sub>1</sub> para la estratificación de la gravedad de la obstrucción presenta una alta correlación con respecto a utilizar el porcentaje sobre el valor predicho.

5. Este es el primer estudio que valida las fórmulas de GLI<sub>2012</sub> en nuestra población. Estas fórmulas presentan una excelente correlación con las propuestas por la normativa SEPAR y las diferencias en el valor Z-Score entre GLI<sub>2012</sub> y las fórmulas SEPAR no llegan a ser significativas a nivel clínico; por lo que recomendamos usar las fórmulas GLI<sub>2012</sub> en nuestros equipos de función pulmonar.





# **ABREVIATURAS**

## **11. ABREVIATURAS.**

- ACCP: *American College of Chest Physicians*
- ATS: *American Thoracic Society*
- BODE: Acrónimo de: *Body mass index, Airflow Obstruction, Dysnea and Exercise capacity index.*
- BSA: Área de superficie corporal (en m<sup>2</sup>)
- CFR: Capacidad funcional residual
- CI: Capacidad inspiratoria
- CPT: Capacidad pulmonar total
- CV: Capacidad vital
- ECSC: *European Coal and Steel Community*
- EPOC: Enfermedad pulmonar obstructiva crónica
- ERS: *European Respiratory Society*
- FEF<sub>25-75%</sub>: Flujo medido entre el 25 y 75% de la maniobra FVC
- FEF<sub>x%</sub>: Flujos espiratorios instantáneos, flujo en el momento que se ha exhalado el porcentaje correspondiente al FVC.
- FEV<sub>1</sub>: Volumen espirado en el primer segundo
- FEV<sub>x</sub>: Volumen espirado en segundo x.
- FVC: Capacidad vital forzada
- GEMA: Guía Española de Manejo del Asma
- GINA: *Global Initiative for Asthma*
- GOLD: *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease*
- HRQOL: *Health-related quality of life*
- IC: intervalo de confianza
- LIN: límite inferior de la normalidad
- LMS: *Lambda-Mu-Sigma*
- MMEF: flujo medido entre el 25 y 75% de la maniobra FVC. Equivalente al FEF<sub>25-75%</sub>
- mMRC: *modified Medical Research Council*
- NAEP: *National Asthma Education and Prevention Program*
- NHANES III: *National Health and Nutrition Examination Survey III*
- OR: Odds ratio



- PEF: Flujo espiratorio máximo o pico
- RR: Riesgo relativo
- SEPAR: Sociedad Española de Patología del Aparato Respiratorio
- SGRQ: *St. George's Respiratory Questionnaire*
- TIOSPIR: *Tiotropium Safety and Performance in Respimat*
- VAS: Vía aérea superior
- VBE: Volumen de extrapolación retrógrada
- VEMS: Volumen espirado en el primer segundo. Es el mismo concepto que FEV<sub>1</sub>
- VPN: Valor predictivo negativo.
- VPP: Valor predictivo positivo.
- VR: Volumen residual
- VRE: Volumen de reserva espiratorio
- VRI: Volumen reserva inspiratorio
- VT: Volumen tidal







# **BIBLIOGRAFÍA**

## **12. BIBLIOGRAFÍA.**

1. Casan P, Roca J, Sanchis J. Spirometric response to a bronchodilator. Reference values for healthy children and adolescents. *Bull Eur Physiopathol Respir.* 1983;19(6):567-9.
2. Castellsagué J, Burgos F, Sunyer J, Barberà JA, Roca J. Prediction equations for forced spirometry from European origin populations. Barcelona Collaborative Group on Reference Values for Pulmonary Function Testing and the Spanish Group of the European Community Respiratory Health Survey. *Respir Med.* 1998;92(3):401-7.
3. García-Río F, Pino JM, Dorgham A, Alonso A, Villamor J. Spirometric reference equations for European females and males aged 65-85 yrs. *Eur Respir J.* 2004;24(3):397-405.
4. Quanjer PH, Stanojevic S, Cole TJ, Baur X, Hall GL, Culver BH, et al. Multi-ethnic reference values for spirometry for the 3-95-yr age range: the global lung function 2012 equations. *Eur Respir J.* 2012;40(6):1324-43.
5. Guía española para el manejo del asma (GEMA 5.0). [consultado 10 Mayo 2020]. Disponible en: [https://www.gemasma.com/acceso-restringido/?redirect\\_to=https://www.gemasma.com/profesionales/](https://www.gemasma.com/acceso-restringido/?redirect_to=https://www.gemasma.com/profesionales/).
6. Global Initiative for Asthma: GINA Report, Global Strategy for Asthma Management and Prevention. 2019. [Internet]. Global Initiative for Asthma - GINA. [consultado 06 Marzo 2020]. Disponible en: <https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2019/06/GINA-2019-main-report-June-2019-wms.pdf>.
7. Cerveri I, Corsico AG, Accordini S, Niniano R, Ansaldo E, Antó JM, et al. Underestimation of airflow obstruction among young adults using FEV1/FVC <70% as a fixed cut-off: a longitudinal evaluation of clinical and functional outcomes. *Thorax.* 2008;63(12):1040-5.
8. Roberts SD, Farber MO, Knox KS, Phillips GS, Bhatt NY, Mastronarde JG, et al. FEV1/FVC ratio of 70% misclassifies patients with obstruction at the extremes of age. *Chest.* 2006;130(1):200-6.
9. García-Río F, Calle M, Burgos F, Casan P, Del Campo F, Galdiz JB, et al. Spirometry. Spanish Society of Pulmonology and Thoracic Surgery (SEPAR). *Arch Bronconeumol.* 2013;49(9):388-401.

10. Spriggs EA. The history of spirometry. *Br J Dis Chest*. 1978;72(3):165-80.
11. Hall JE. Guyton y Hall. Tratado de fisiología médica. Elsevier Health Sciences; 2011. 4264 p.
12. West JB. *Respiratory Physiology: The Essentials*. Lippincott Williams & Wilkins; 2012. 211 p.
13. Ferguson GT, Enright PL, Buist AS, Higgins MW. Office spirometry for lung health assessment in adults: A consensus statement from the National Lung Health Education Program. *Chest*. 2000;117(4):1146-61.
14. Neas LM, Schwartz J. Pulmonary function levels as predictors of mortality in a national sample of US adults. *Am J Epidemiol*. 1998;147(11):1011-8.
15. Schünemann HJ, Dorn J, Grant BJ, Winkelstein W, Trevisan M. Pulmonary function is a long-term predictor of mortality in the general population: 29-year follow-up of the Buffalo Health Study. *Chest*. 2000;118(3):656-64.
16. Chyou PH, White LR, Yano K, Sharp DS, Burchfiel CM, Chen R, et al. Pulmonary function measures as predictors and correlates of cognitive functioning in later life. *Am J Epidemiol*. 1996;143(8):750-6.
17. Jing J, Huang T, Cui W, Xu F, Shen H. Should FEV1/FEV6 replace FEV1/FVC ratio to detect airway obstruction? A metaanalysis. *Chest*. 2009;135(4):991-8.
18. Aurora P, Stocks J, Oliver C, Saunders C, Castle R, Chaziparasidis G, et al. Quality control for spirometry in preschool children with and without lung disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004;169(10):1152-9.
19. Miller MR, Crapo R, Hankinson J, Brusasco V, Burgos F, Casaburi R, et al. General considerations for lung function testing. *Eur Respir J*. 2005;26(1):153-61.
20. Quanjer PH, Tammeling GJ, Cotes JE, Pedersen OF, Peslin R, Yernault JC. Lung volumes and forced ventilatory flows. *Eur Respir J*. 1993;6 Suppl 16:5-40.
21. Miller MR, Hankinson J, Brusasco V, Burgos F, Casaburi R, Coates A, et al. Standardisation of spirometry. *Eur Respir J*. 2005;26(2):319-38.

22. van Schalkwyk EM, Schultz C, Joubert JR, White NW, South African Thoracic Society Standards of Spirometry Committee. Guideline for office spirometry in adults, 2004. *South Afr Med J Suid-Afr Tydskr Vir Geneesk.* 2004;94(7 Pt 2):576-87.
23. Parker JM, Dillard TA, Phillips YY. Arm span-height relationships in patients referred for spirometry. *Am J Respir Crit Care Med.* 1996;154(2 Pt 1):533-6.
24. Beydon N, Davis SD, Lombardi E, Allen JL, Arets HGM, Aurora P, et al. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: pulmonary function testing in preschool children. *Am J Respir Crit Care Med.* 2007;175(12):1304-45.
25. Arets HG, Brackel HJ, van der Ent CK. Forced expiratory manoeuvres in children: do they meet ATS and ERS criteria for spirometry? *Eur Respir J.* 2001;18(4):655-60.
26. Pérez-Padilla R, Vázquez-García JC, Márquez MN, Menezes AMB, PLATINO Group. Spirometry quality-control strategies in a multinational study of the prevalence of chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Care.* 2008;53(8):1019-26.
27. Wang X, Dockery DW, Wypij D, Fay ME, Ferris BG. Pulmonary function between 6 and 18 years of age. *Pediatr Pulmonol.* 1993;15(2):75-88.
28. Rosenthal M, Bain SH, Cramer D, Helms P, Denison D, Bush A, et al. Lung function in white children aged 4 to 19 years: I--Spirometry. *Thorax.* 1993;48(8):794-802.
29. Zapletal A, Motoyama EK, Van De Woestijne KP, Hunt VR, Bouhuys A. Maximum expiratory flow-volume curves and airway conductance in children and adolescents. *J Appl Physiol.* 1969;26(3):308-16.
30. Quanjer PH, Stocks J, Polgar G, Wise M, Karlberg J, Borsboom G. Compilation of reference values for lung function measurements in children. *Eur Respir J Suppl.* 1989;4:184S-261S.
31. Fulton JE, Pivarnik JM, Taylor WC, Snider SA, Tate AL, Frankowski RF. Prediction of maximum voluntary ventilation (MVV) in African-American adolescent girls. *Pediatr Pulmonol.* 1995;20(4):225-33.



32. Dufetel P, Wazni A, Gaultier C, Derossi G, Cisse F, Martineaud JP. [Growth and ventilatory function in Black children and adolescents]. *Rev Mal Respir.* 1995;12(2):135-43.
33. Tabka Z, Hassayoune H, Guenard H, Zebidi A, Commenges D, Essabah H, et al. [Spirometric reference values in a Tunisian population]. *Tunis Med.* 1995;73(2):125-31.
34. Quanjer PH, Borsboom GJ, Brunekreef B, Zach M, Forche G, Cotes JE, et al. Spirometric reference values for white European children and adolescents: Polgar revisited. *Pediatr Pulmonol.* 1995;19(2):135-42.
35. Gore CJ, Crockett AJ, Pederson DG, Booth ML, Bauman A, Owen N. Spirometric standards for healthy adult lifetime nonsmokers in Australia. *Eur Respir J.* 1995;8(5):773-82.
36. Sirotković M, Cvorišćec B. Spirometric reference values in school children from Dalmatia. *Monaldi Arch Chest Dis Arch Monaldi Mal Torace.* 1995;50(4):258-63.
37. Enright PL, Adams AB, Boyle PJ, Sherrill DL. Spirometry and maximal respiratory pressure references from healthy Minnesota 65- to 85-year-old women and men. *Chest.* 1995;108(3):663-9.
38. Quintero C, Bodin L, Andersson K. Reference spirometric values in healthy Nicaraguan male workers. *Am J Ind Med.* 1996;29(1):41-8.
39. Sharp DS, Enright PL, Chiu D, Burchfiel CM, Rodriguez BL, Curb JD. Reference values for pulmonary function tests of Japanese-American men aged 71 to 90 years. *Am J Respir Crit Care Med.* 1996;153(2):805-11.
40. Brändli O, Schindler C, Künzli N, Keller R, Perruchoud AP. Lung function in healthy never smoking adults: reference values and lower limits of normal of a Swiss population. *Thorax.* 1996;51(3):277-83.
41. Giri BR, Sharma BK, Jindal SK. Normal spirometry in healthy natives of Bhutan. *J Assoc Physicians India.* 1996;44(5):320-2.
42. Parma A, Magliocchetti N, Spagnolo A, Di Monaco A, Migliorino MR, Menotti A. Spirometric prediction equations for male Italians 7-18 years of age. *Eur J Epidemiol.* 1996;12(3):263-77.

43. Louw SJ, Goldin JG, Joubert G. Spirometry of healthy adult South African men. Part I. Normative values. *South Afr Med J Suid-Afr Tydskr Vir Geneeskde*. 1996;86(7):814-9.
44. Enright PL, Arnold A, Manolio TA, Kuller LH. Spirometry reference values for healthy elderly blacks. The Cardiovascular Health Study Research Group. *Chest*. 1996;110(6):1416-24.
45. Gutiérrez M, Rioseco F, Rojas A, Casanova D. [Determination of spirometric values in a normal Chilean population over 5 years old, at sea level]. *Rev Med Chil*. 1996;124(11):1295-306.
46. Oyarzún M. [Normal spirometric values in the Chilean population]. *Rev Med Chil*. 1996;124(11):1365-7.
47. Chin NK, Ng TP, Hui KP, Tan WC. Population based standards for pulmonary function in non-smoking adults in Singapore. *Respirol Carlton Vic*. 1997;2(2):143-9.
48. Luttmann H, Kaaden R, Kreienbrock L, Treiber-Klötzer C, Wichmann HE. [Normal values for spirometry lung function values and peak flow for 7-18-year-old probands]. *Pneumol Stuttg Ger*. 1997;51(1):47-54.
49. Rajkappor null, Mahajan KK, Mahajan A. Ventilatory lung function tests in school children of 6-13 years. *Indian J Chest Dis Allied Sci*. 1997;39(2):97-105.
50. Pan WH, Chen JY, Haung SL, Liou TL, Lee TK, Wang LY, et al. Reference spirometric values in healthy Chinese neversmokers in two townships of Taiwan. *Chin J Physiol*. 1997;40(3):165-74.
51. Roca J, Burgos F, Sunyer J, Saez M, Chinn S, Antó JM, et al. References values for forced spirometry. Group of the European Community Respiratory Health Survey. *Eur Respir J*. 1998;11(6):1354-62.
52. Martin RR, Ghezzi H, Amyot R, Bégin R, Desmeules M, Gauthier JJ, et al. [Quebec spirometry reference values]. *Rev Mal Respir*. 1998;15(6):781-8.
53. McDonnell WF, Enright PL, Abbey DE, Knutsen SF, Peters JA, Burchette RJ, et al. Spirometric reference equations for older adults. *Respir Med*. 1998;92(7):914-21.

54. Baur X, Isringhausen-Bley S, Degens P. Comparison of lung-function reference values. *Int Arch Occup Environ Health*. 1999;72(2):69-83.
55. HANKINSON JL, ODENCRANTZ JR, FEDAN KB. Spirometric Reference Values from a Sample of the General U.S. Population. *Am J Respir Crit Care Med* [Internet]. 14 de diciembre de 2012 [citado 31 de marzo de 2017]; Disponible en: <http://www.atsjournals.org/doi/abs/10.1164/ajrccm.159.1.9712108#readcube-epdf>
56. Crapo RO, Jensen RL, Oyunchimeg M, Tsh T, DuWayne Schmidt C. Differences in spirometry reference values: a statistical comparison of a Mongolian and a Caucasian study. *Eur Respir J*. 1999;13(3):606-9.
57. Morato Rodríguez MD, González Pérez-Yarza E, Emparanza Knörr JI, Pérez Legorburu A, Aguirre Conde A, Delgado Rubio A. [Spirometric values in healthy children of the urban area of the Basque Autonomic Community]. *An Esp Pediatr*. 1999;51(1):17-21.
58. Quadrelli S, Roncoroni A, Montiel G. Assessment of respiratory function: influence of spirometry reference values and normality criteria selection. *Respir Med*. 1999;93(8):523-35.
59. Dejsomritrutai W, Nana A, Maranetra KN, Chuaychoo B, Maneechotesuwan K, Wongsurakiat P, et al. Reference spirometric values for healthy lifetime nonsmokers in Thailand. *J Med Assoc Thai Chotmaihet Thangphaet*. 2000;83(5):457-66.
60. Ip MS, Karlberg EM, Karlberg JP, Luk KD, Leong JC. Lung function reference values in Chinese children and adolescents in Hong Kong. I. Spirometric values and comparison with other populations. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;162(2 Pt 1):424-9.
61. Baltopoulos G, Fildisis G, Karatzas S, Georgiakodis F, Myrianthefs P. Reference values and prediction equations for FVC and FEV(1) in the Greek elderly. *Lung*. 2000;178(4):201-12.
62. Vijayan VK, Reetha AM, Kuppurao KV, Venkatesan P, Thilakavathy S. Pulmonary function in normal south Indian children aged 7 to 19 years. *Indian J Chest Dis Allied Sci*. 2000;42(3):147-56.

63. Pistelli F, Bottai M, Viegi G, Di Pede F, Carrozzi L, Baldacci S, et al. Smooth reference equations for slow vital capacity and flow-volume curve indexes. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000;161(3 Pt 1):899-905.
64. Langhammer A, Johnsen R, Gulsvik A, Holmen TL, Bjermer L. Forced spirometry reference values for Norwegian adults: the Bronchial Obstruction in Nord-Trøndelag Study. *Eur Respir J.* 2001;18(5):770-9.
65. Pérez-Padilla JR, Regalado-Pineda J, Vázquez-García JC. [Reproducibility of spirometry in Mexican workers and international reference values]. *Salud Publica Mex.* 2001;43(2):113-21.
66. Manzke H, Stadlober E, Schellauf HP. Combined body plethysmographic, spirometric and flow volume reference values for male and female children aged 6 to 16 years obtained from «hospital normals». *Eur J Pediatr.* 2001;160(5):300-6.
67. Kivastik J, Kingisepp PH. Spirometric reference values in Estonian schoolchildren. *Clin Physiol Oxf Engl.* 2001;21(4):490-7.
68. Marion MS, Leonardson GR, Rhoades ER, Welty TK, Enright PL. Spirometry reference values for American Indian adults: results from the Strong Heart Study. *Chest.* 2001;120(2):489-95.
69. Milivojevic-Poleksic L, Wells AU, Moody A, Fergusson W, Tukuitonga C, Kolbe J. Spirometric lung volumes in the adult Pacific Islander population: comparison with predicted values in a European population. *Respirol Carlton Vic.* 2001;6(3):247-53.
70. Dejsomritrutai W, Wongsurakiat P, Chierakul N, Charoenratanakul S, Nana A, Maranetra KN. Comparison between specified percentage and fifth percentile criteria for spirometry interpretation in Thai patients. *Respirol Carlton Vic.* 2002;7(2):123-7.
71. Kotaniemi J-T, Kataja M. Spirometry values in adults in northern Finland. *Int J Circumpolar Health.* 2004;63(2):129-39.
72. Al-Riyami BM, Al-Rawas OA, Hassan MO. Normal spirometric reference values for Omani children and adolescents. *Respirol Carlton Vic.* 2004;9(3):387-91.

73. Trabelsi Y, Ben Saad H, Tabka Z, Gharbi N, Bouchez Buvry A, Richalet JP, et al. Spirometric reference values in Tunisian children. *Respir Int Rev Thorac Dis*. 2004;71(5):511-8.
74. Fulambarker A, Copur AS, Javeri A, Jere S, Cohen ME. Reference values for pulmonary function in Asian Indians living in the United States. *Chest*. 2004;126(4):1225-33.
75. Falaschetti E, Laiho J, Primatesta P, Purdon S. Prediction equations for normal and low lung function from the Health Survey for England. *Eur Respir J*. 2004;23(3):456-63.
76. Johannessen A, Lehmann S, Omenaas ER, Eide GE, Bakke PS, Gulsvik A. Post-bronchodilator spirometry reference values in adults and implications for disease management. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006;173(12):1316-25.
77. Ip MS, Ko FW, Lau AC, Yu W, Tang K, Choo K, et al. Updated spirometric reference values for adult Chinese in Hong Kong and implications on clinical utilization. *Chest*. 2006;129(2):384-92.
78. Pérez-Padilla R, Valdivia G, Muiño A, López MV, Márquez MN, Montes de Oca M, et al. [Spirometric reference values in 5 large Latin American cities for subjects aged 40 years or over]. *Arch Bronconeumol*. 2006;42(7):317-25.
79. Memon MA, Sandila MP, Ahmed ST. Spirometric reference values in healthy, non-smoking, urban Pakistani population. *JPMA J Pak Med Assoc*. 2007;57(4):193-5.
80. 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.
81. Facchini F, Fiori G, Bedogni G, Galletti L, Ismagulov O, Ismagulova A, et al. Spirometric reference values for children and adolescents from Kazakhstan. *Ann Hum Biol*. 2007;34(5):519-34.
82. Pereira CA de C, Sato T, Rodrigues SC. New reference values for forced spirometry in white adults in Brazil. *J Bras Pneumol Publicacao Of Soc Bras Pneumol E Tisilogia*. 2007;33(4):397-406.

83. Lee C-H, Lee J-Y, Jang E-J, Park K-Y, Han H-W. New predictive equations for spirometric reference values and comparison with Morris equation in a Korean population. *Respirol Carlton Vic.* 2008;13(3):365-71.
84. Bougrida M, Ben Saad H, Kheireddinne Bourahli M, Bougmiza I, Mehdioui H. [Spirometric reference equations for Algerians aged 19 to 73 years]. *Rev Mal Respir.* 2008;25(5):577-90.
85. González Barcala FJ, Cadarso Suárez C, Valdés Cuadrado L, Leis R, Cabanas R, Tojo R. [Lung function reference values in children and adolescents aged 6 to 18 years in Galicia]. *Arch Bronconeumol.* 2008;44(6):295-302.
86. Kaditis AG, Gourgoulisanis K, Tsoutsou P, Papaioannou AI, Fotiadou A, Messini C, et al. Spirometric values in Gypsy (Roma) children. *Respir Med.* 2008;102(9):1321-8.
87. Stanojevic S, Wade A, Stocks J, Hankinson J, Coates AL, Pan H, et al. Reference ranges for spirometry across all ages: a new approach. *Am J Respir Crit Care Med.* 2008;177(3):253-60.
88. Pérez-Yarza EG, Villa JR, Cobos N, Navarro M, Salcedo A, Martín C, et al. [Forced spirometry in healthy preschool children]. *An Pediatr Barc Spain* 2003. 2009;70(1):3-11.
89. Arnall DA, Kanuho V, Interpreter C, Nelson AG, Coast JR, Eisenmann JC, et al. Spirometry reference values for Navajo children ages 6-14 years. *Pediatr Pulmonol.* 2009;44(5):489-96.
90. Al-Rawas OA, Baddar S, Al-Maniri AA, Balaji J, Jayakrishnan B, Al-Riyami BM. Normal spirometric reference values for Omani adults. *Lung.* 2009;187(4):245-51.
91. Jeng M-J, Chang H-L, Tsai M-C, Tsao P-C, Yang C-F, Lee Y-S, et al. Spirometric pulmonary function parameters of healthy Chinese children aged 3-6 years in Taiwan. *Pediatr Pulmonol.* 2009;44(7):676-82.
92. Stanojevic S, Wade A, Cole TJ, Lum S, Custovic A, Silverman M, et al. Spirometry centile charts for young Caucasian children: the Asthma UK Collaborative Initiative. *Am J Respir Crit Care Med.* 2009;180(6):547-52.

93. Smolej Narancić N, Pavlović M, Zuskin E, Milicić J, Skarić-Jurić T, Barbalić M, et al. New reference equations for forced spirometry in elderly persons. *Respir Med.* 2009;103(4):621-8.
94. Alexandraki S, Koutsilieris M, Siafakas N, Katsardis C. Spirometric reference values in greek children and adolescents. *Vivo Athens Greece.* 2010;24(2):195-200.
95. Glenn NL, Brown VM. Nonparametric spirometry reference values for Hispanic Americans. *J Immigr Minor Health.* 2011;13(1):69-73.
96. Koch B, Schäper C, Ewert R, Völzke H, Obst A, Friedrich N, et al. Lung function reference values in different German populations. *Respir Med.* 2011;105(3):352-62.
97. Etemadinezhad S, Alizadeh A. Spirometric reference values for healthy adults in the Mazandaran province of Iran. *J Bras Pneumol Publicacao Of Soc Bras Pneumol E Tisiologia.* 2011;37(5):615-20.
98. Feng K, Chen L, Han S-M, Zhu G-J. Spirometric standards for healthy children and adolescents of Korean Chinese in northeast China. *J Korean Med Sci.* 2011;26(11):1469-73.
99. Tan WC, Bourbeau J, Hernandez P, Chapman K, Cowie R, FitzGerald MJ, et al. Canadian prediction equations of spirometric lung function for Caucasian adults 20 to 90 years of age: results from the Canadian Obstructive Lung Disease (COLD) study and the Lung Health Canadian Environment (LHCE) study. *Can Respir J.* 2011;18(6):321-6.
100. Chhabra SK, Vijayan VK, Rahman M, Mittal V, Singh PD. Regression equations for spirometry in children aged 6 to 17 years in Delhi region. *Indian J Chest Dis Allied Sci.* 2012;54(1):59-63.
101. Mandadzhieva SK, Marinov BI, Kostianev SS. Reference values for forced expiration parameters in Bulgarian children and adolescents aged 7 to 18 years. *Folia Med (Plovdiv).* 2012;54(4):29-36.
102. Bashir AA, Musa O a. A. Reference spirometric values in a Sudanese cohort. *East Mediterr Health J Rev Sante Mediterr Orient Al-Majallah Al-Sihhiyah Li-Sharq Al-Mutawassit.* 2012;18(2):151-8.

103. Bougrida M, Bourahli M-K, Aissaoui A, Rouatbi S, Mehdioui H, Ben Saad H. Spirometric reference values for children living in Constantine (Eastern region of Algeria). *Tunis Med.* 2012;90(1):51-61.
104. Takase M, Sakata H, Shikada M, Tatara K, Fukushima T, Miyakawa T. Development of reference equations for spirometry in Japanese children aged 6-18 years. *Pediatr Pulmonol.* 2013;48(1):35-44.
105. Løkke A, Marott JL, Mortensen J, Nordestgaard BG, Dahl M, Lange P. New Danish reference values for spirometry. *Clin Respir J.* 2013;7(2):153-67.
106. Musafiri S, van Meerbeeck JP, Musango L, Derom E, Brusselle G, Joos G, et al. Spirometric reference values for an East-African population. *Respir Int Rev Thorac Dis.* 2013;85(4):297-304.
107. Khuda KM, Sultana R, Bari MR, Islam R, Erfan MA. Spirometric standard of healthy Bangladeshi adults aged 18-40 years. *Mymensingh Med J MMJ.* 2013;22(1):101-9.
108. Eom S-Y, Kim H. Reference values for the pulmonary function of Korean adults using the data of Korea National Health and Nutrition Examination Survey IV (2007-2009). *J Korean Med Sci.* 2013;28(3):424-30.
109. Loth DW, Ittermann T, Lahousse L, Hofman A, Leufkens HGM, Brusselle GG, et al. Normal spirometry values in healthy elderly: the Rotterdam Study. *Eur J Epidemiol.* 2013;28(4):329-34.
110. Burity EF, Pereira CAC, Rizzo JA, Brito MCA, Sarinho ESC. Reference values for spirometry in preschool children. *J Pediatr (Rio J).* 2013;89(4):374-80.
111. Rochat MK, Laubender RP, Kuster D, Braendli O, Moeller A, Mansmann U, et al. Spirometry reference equations for central European populations from school age to old age. *PloS One.* 2013;8(1):e52619.
112. Wolff PT, Arison L, Rahajamiakatra A, Raserijaona F, Niggemann B. Spirometric reference values in urban children in Madagascar: poverty is a risk factor for low lung function. *Pediatr Pulmonol.* 2014;49(1):76-83.
113. Al Ghobain MO, Alhamad EH, Alorainy HS, Al Hazmi M, Al Moamary MS, Al-Hajjaj MS, et al. Spirometric reference values for healthy nonsmoking Saudi adults. *Clin Respir J.* 2014;8(1):72-8.



114. Hüls A, Krämer U, Gappa M, Müller-Brandes C, Seitner-Sorge G, von Berg A, et al. [New spirometric reference values for children and adolescents in Germany considering height and non-linear age effects: the LUNOKID-Study]. *Pneumol Stuttg Ger.* 2014;68(6):393.
115. Gutiérrez C M, Valdivia C G, Villarroel D L, Contreras T G, Cartagena S C, Lisboa B C. [New spirometric reference equations for healthy Chilean adults]. *Rev Med Chil.* 2014;142(2):143-52.
116. Kubota M, Kobayashi H, Quanjer PH, Omori H, Tatsumi K, Kanazawa M, et al. Reference values for spirometry, including vital capacity, in Japanese adults calculated with the LMS method and compared with previous values. *Respir Investig.* 2014;52(4):242-50.
117. Chhabra SK, Kumar R, Gupta U, Rahman M, Dash DJ. Prediction equations for spirometry in adults from northern India. *Indian J Chest Dis Allied Sci.* 2014;56(4):221-9.
118. Jiang M, Gao Y, Zhong N-S, Chen W-Q, Guan W-J, Zheng J-P. Spirometric reference values for healthy Han children aged 5-15 years in Guangzhou, southern China. *Pediatr Pulmonol.* 2015;50(10):1009-16.
119. Caussade S, Contreras I, Villarroel L, Fierro L, Sánchez I, Bertrand P, et al. [Spirometric values in healthy Chilean children and adolescents]. *Rev Med Chil.* 2015;143(11):1386-94.
120. Arnall DA, Nelson AG, Hearon CM, Interpreter C, Kanuho V. Spirometric reference values for Hopi Native American children ages 4-13 years. *Pediatr Pulmonol.* 2016;51(4):386-93.
121. Coates AL, Wong SL, Tremblay C, Hankinson JL. Reference Equations for Spirometry in the Canadian Population. *Ann Am Thorac Soc.* 2016;13(6):833-41.
122. 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(5):346-58.
123. Chhabra SK, Kumar R, Mittal V. Prediction Equations for Spirometry for Children from Northern India. *Indian Pediatr.* 2016;53(9):781-5.

124. Fawibe AE, Odeigah LO, Saka MJ. Reference equations for spirometric indices from a sample of the general adult population in Nigeria. *BMC Pulm Med.* 2017;17(1):48.

125. Rufino R, Costa CH, Lopes AJ, Maiworm AI, Maynard K, Silva LMRA, et al. Spirometry reference values in the Brazilian population. *Braz J Med Biol Res Rev Bras Pesqui Medicas E Biol.* 2017;50(3):e5700.

126. Gao C, Zhang X, Wang D, Wang Z, Li J, Li Z. Reference values for lung function screening in 10- to 81-year-old, healthy, never-smoking residents of Southeast China. *Medicine (Baltimore).* 2018;97(34):e11904.

127. Prata TA, Mancuzo E, Pereira CA de C, Miranda SS de, Sadigursky LV, Hirotsu C, et al. Spirometry reference values for Black adults in Brazil. *J Bras Pneumol Publicacao Of Soc Bras Pneumol E Tisiologia.* 2018;44(6):449-55.

128. Idleh Abar A, Aouichaoui C, Cherif J, Trabelsi Y, Tabka Z. Prediction equations for spirometry in healthy children from Djibouti. *Int J Tuberc Lung Dis Off J Int Union Tuberc Lung Dis.* 2018;22(10):1233-8.

129. Tian X-Y, Liu C-H, Wang D-X, Ji X-L, Shi H, Zheng C-Y, et al. Spirometric Reference Equations for Elderly Chinese in Jinan Aged 60-84 Years. *Chin Med J (Engl).* 2018;131(9):1016-22.

130. Jo BS, Myong JP, Rhee CK, Yoon HK, Koo JW, Kim HR. Reference Values for Spirometry Derived Using Lambda, Mu, Sigma (LMS) Method in Korean Adults: in Comparison with Previous References. *J Korean Med Sci.* 2018;33(3):e16.

131. López Jové OR, Arce SC, Chávez RW, Alaniz A, Lancellotti D, Chiapella MN, et al. Spirometry reference values for an andean high-altitude population. *Respir Physiol Neurobiol.* 2018;247:133-9.

132. Vinnikov D, Blanc PD, Brimkulov N. Spirometry reference values for a Kyrgyz population. *Clin Respir J.* 2018;12(2):826-8.

133. Chang S-M, Tsai H-J, Tzeng J-Y, Yeh K-W, Chen L-C, Lai S-H, et al. Reference equations for spirometry in healthy Asian children aged 5 to 18 years in Taiwan. *World Allergy Organ J.* 2019;12(11):100074.

134. Kamanga BM, Kayembe JMN, Nkiama CE, Kayembe PK, Kikontwe LK, Lenga Nkoy MJ. [Spirometric reference values in the Bantu population aged 20-70 years in Kinshasa]. *Pan Afr Med J.* 2019;33:295.

135. Moya Olivares A, Villarroel Del Pino L, Fierro Tolosa L, Foncea Fierro C, Caussade Larraín S. Spirometric values in healthy preschool children. *Rev Chil Pediatr.* 2019;90(1):69-77.
136. Al-Qerem W, Hammad AM, Gassar ES, Al-Qirim RA, Ling J. Spirometry reference equations for an adult Middle Eastern population. *Expert Rev Respir Med.* 2019;13(5):489-97.
137. Sadiq S, Ahmed ST, Rizvi NA, Ahmed F. Establishing age specific spirometry reference ranges for children/adolescents of Karachi, Pakistan: Randomized trials. *JPMA J Pak Med Assoc.* 2019;69(1):24-8.
138. Sooriyanathan M, Wimalasekera S, Kanagasabai S. Establishment of Reference Norms for Lung Function Parameters of Healthy Sri Lankan Tamils. *Pulm Med.* 2019;2019:2169627.
139. Wang W-T, Ko H-K, Lin C-C, Shu J-H, Hsu H-C, Liang Y, et al. Spirometric reference values in healthy Chinese adults in Taiwan: The secular changes and comparison with other Asian populations. *J Formos Med Assoc Taiwan Yi Zhi.* 2020;119(1 Pt 2):290-9.
140. Lima VP, Velloso M, Pessoa BP, Almeida FD, Ribeiro-Samora GA, Janaudis-Ferreira T. Reference values for the Unsupported Upper Limb Exercise test in healthy adults in Brazil. *J Bras Pneumol Publicacao Of Soc Bras Pneumol E Tisiologia.* 2020;46(1):e20180267.
141. Jones MH, Vidal PCV, Lanza FC, Silva DCF de MF, Pitrez PM, Olmedo APB de F, et al. Reference values for spirometry in Brazilian children. *J Bras Pneumol Publicacao Of Soc Bras Pneumol E Tisiologia.* 2020;46(3):e20190138.
142. Ulrich S, Furian M, Estebesova B, Toktogulova N, Beishekeeva G, Ulrich S, et al. Spirometry in Central Asian Lowlanders and Highlanders, a Population Based Study. *Front Med.* 2019;6:308.
143. 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(1):179-87.
144. Swanney MP, Ruppel G, Enright PL, Pedersen OF, Crapo RO, Miller MR, et al. Using the lower limit of normal for the FEV1/FVC ratio reduces the misclassification of airway obstruction. *Thorax.* 2008;63(12):1046-51.

145. Pellegrino R, Viegi G, Brusasco V, Crapo RO, Burgos F, Casaburi R, et al. Interpretative strategies for lung function tests. *Eur Respir J*. 2005;26(5):948-68.

146. Mohanka MR, McCarthy K, Xu M, Stoller JK. A survey of practices of pulmonary function interpretation in laboratories in Northeast Ohio. *Chest*. 2012;141(4):1040-6.

147. Culver BH. How should the lower limit of the normal range be defined? *Respir Care*. 2012;57(1):136-45; discussion 143-145.

148. Vogelmeier CF, Criner GJ, Martinez FJ, Anzueto A, Barnes PJ, Bourbeau J, et al. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Lung Disease 2017 Report. GOLD Executive Summary. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017;195(5):557-82.

149. Schermer TRJ, Smeele IJM, Thoonen BPA, Lucas AEM, Grootens JG, van Boxem TJ, et al. Current clinical guideline definitions of airflow obstruction and COPD overdiagnosis in primary care. *Eur Respir J*. 2008;32(4):945-52.

150. Vollmer WM, Gíslason T, Burney P, Enright PL, Gulsvik A, Kocabas A, et al. Comparison of spirometry criteria for the diagnosis of COPD: results from the BOLD study. *Eur Respir J*. 2009;34(3):588-97.

151. Flenley DC. Chronic obstructive pulmonary disease. *Dis--Mon DM*. 1988;34(9):537-99.

152. Bon JM, Weissfeld JL, Sciruba FC. A unique spirometric phenotype in COPD. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008;178(4):431-2.

153. Aaron SD, Dales RE, Cardinal P. How accurate is spirometry at predicting restrictive pulmonary impairment? *Chest*. 1999;115(3):869-73.

154. Becklake MR, Rodarte JR, Kalica AR. NHLBI workshop summary. Scientific issues in the assessment of respiratory impairment. *Am Rev Respir Dis*. 1988;137(6):1505-10.

155. Anthonisen NR, Wright EC, Hodgkin JE. Prognosis in chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis*. 1986;133(1):14-20.

156. Peto R, Speizer FE, Cochrane AL, Moore F, Fletcher CM, Tinker CM, et al. The relevance in adults of air-flow obstruction, but not of mucus

hypersecretion, to mortality from chronic lung disease. Results from 20 years of prospective observation. *Am Rev Respir Dis.* 1983;128(3):491-500.

157. Miller MR, Pedersen OF. Peak flowmeter resistance decreases peak expiratory flow in subjects with COPD. *J Appl Physiol Bethesda Md* 1985. 2000;89(1):283-90.

158. Polgar G, Varuni P. Pulmonary function testing in children: techniques and standards. Saunders; 1971. 294 p.

159. Knudson RJ, Lebowitz MD, Holberg CJ, Burrows B. Changes in the normal maximal expiratory flow-volume curve with growth and aging. *Am Rev Respir Dis.* 1983;127(6):725-34.

160. Global Lung Function Initiative [Internet]. n.d. GLI Resources. [Consultado el 30 de marzo de 2020]. Disponible en: <http://https://www.ers-education.org/Media/Media.aspx?idMedia=266694>.

161. Graimprey J. [The so-called normal values in spirometry]. *Rev Medicale Nancy.* 1954;79:648-57.

162. Christie RV BD. (1964). *Respiratory Function in Disease*, p. 91. Saunders, Philadelphia and London.

163. Quanjer PH, Pretto JJ, Brazzale DJ, Boros PW. Grading the severity of airways obstruction: new wine in new bottles. *Eur Respir J.* 2014;43(2):505-12.

164. 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(1):190-7.

165. 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(4):515-6.

166. Quanjer PH, Weiner DJ. Interpretative consequences of adopting the Global Lungs 2012 reference equations for spirometry for children and adolescents. *Pediatr Pulmonol.* 2014;49(2):118-25.

167. Peradzyńska J, Krenke K, Szylling A, Krenke R, Kulus M. The Influence of the Reference Values on the Interpretation of Lung Function in Children: Comparison of Global Lung Initiative 2012 and Polish 1998 Reference Values. *Adv Exp Med Biol.* 2015;858:31-8.

168. Iglesias I, Benavides M, Delgado YP, Mir I, Rovira S, Torrent A, et al. Validation of the global lung function initiative (GLI) spirometry reference equations in school age Spanish children. *Eur Respir J* [Internet]. 1 de septiembre de 2014 [citado 9 de julio de 2018];44(Suppl 58):P4519. Disponible en: [http://erj.ersjournals.com/content/44/Suppl\\_58/P4519](http://erj.ersjournals.com/content/44/Suppl_58/P4519)

169. Raaijmakers L, Zwitserloot A, Merkus P, Gappa M. Implications of the Transition From Zapletal to GLI Reference Values for Spirometry. *Pediatrics*. 2016;137(1).

170. Martín de Vicente C, de Mir Messa I, Rovira Amigo S, Torrent Vernetta A, Gartner S, Iglesias Serrano I, et al. Validation of Global Lung Function Initiative Reference Equations for Forced Spirometry in Healthy Spanish Preschoolers. *Arch Bronconeumol*. 2018;54(1):24-30.

171. 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. *Respirol Carlton Vic*. 2012;17(7):1150-1.

172. Ben Saad H, El Attar MN, Hadj Mabrouk K, Ben Abdelaziz A, Abdelghani A, Bousarssar M, et al. The recent multi-ethnic global lung initiative 2012 (GLI2012) reference values don't reflect contemporary adult's North African spirometry. *Respir Med*. 2013;107(12):2000-8.

173. 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(4):1046-54.

174. Pereira CA de C, Duarte AAO, Gimenez A, Soares MR. Comparison between reference values for FVC, FEV1, and FEV1/FVC ratio in White adults in Brazil and those suggested by the Global Lung Function Initiative 2012. *J Bras Pneumol Publicacao Of Soc Bras Pneumol E Tisiologia*. 2014;40(4):397-402.

175. Backman H, Lindberg A, Sovijärvi A, Larsson K, Lundbäck B, Rönmark E. Evaluation of the global lung function initiative 2012 reference values for spirometry in a Swedish population sample. *BMC Pulm Med*. 2015;15:26.

176. 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(6):1602-11.

177. National Asthma Education and Prevention Program. Expert Panel Report 3 (EPR-3): Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma-Summary Report 2007. *J Allergy Clin Immunol.* 2007;120(5 Suppl):S94-138.

178. Spahn JD, Cherniack R, Paull K, Gelfand EW. Is forced expiratory volume in one second the best measure of severity in childhood asthma? *Am J Respir Crit Care Med.* 2004;169(7):784-6.

179. Fuhlbrigge AL, Weiss ST, Kuntz KM, Paltiel AD, CAMP Research Group. Forced expiratory volume in 1 second percentage improves the classification of severity among children with asthma. *Pediatrics.* 2006;118(2):e347-355.

180. Paull K, Covar R, Jain N, Gelfand EW, Spahn JD. Do NHLBI lung function criteria apply to children? A cross-sectional evaluation of childhood asthma at National Jewish Medical and Research Center, 1999-2002. *Pediatr Pulmonol.* 2005;39(4):311-7.

181. van Dalen C, Harding E, Parkin J, Cheng S, Pearce N, Douwes J. Suitability of forced expiratory volume in 1 second/forced vital capacity vs percentage of predicted forced expiratory volume in 1 second for the classification of asthma severity in adolescents. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2008;162(12):1169-74.

182. Loughheed MD, Lemiere C, Ducharme FM, Licskai C, Dell SD, Rowe BH, et al. Canadian Thoracic Society 2012 guideline update: diagnosis and management of asthma in preschoolers, children and adults. *Can Respir J.* 2012;19(2):127-64.

183. Cole TJ, Green PJ. Smoothing reference centile curves: the LMS method and penalized likelihood. *Stat Med.* 1992;11(10):1305-19.

184. Miravittles M, Soler-Cataluña JJ, Calle M, Molina J, Almagro P, Quintano JA, et al. Spanish guideline for COPD (GesEPOC). Update 2014. *Arch Bronconeumol.* 2014;50 Suppl 1:1-16.

185. Qaseem A, Wilt TJ, Weinberger SE, Hanania NA, Criner G, van der Molen T, et al. Diagnosis and management of stable chronic obstructive pulmonary disease: a clinical practice guideline update from the American College of Physicians, American College of Chest Physicians, American Thoracic

Society, and European Respiratory Society. *Ann Intern Med.* 2011;155(3):179-91.

186. Quanjer PH, Stanojevic S, Stocks J, Hall GL, Prasad KVV, Cole TJ, et al. Changes in the FEV<sub>1</sub>/FVC ratio during childhood and adolescence: an intercontinental study. *Eur Respir J.* 2010;36(6):1391-9.

187. Akkermans RP, Berrevoets MA, Smeele IJ, Lucas AE, Thoonen BP, Grootens-Stekelenburg JG, et al. Lung function decline in relation to diagnostic criteria for airflow obstruction in respiratory symptomatic subjects. *BMC Pulm Med.* 2012;12:12.

188. Aggarwal AN, Gupta D, Behera D, Jindal SK. Comparison of fixed percentage method and lower confidence limits for defining limits of normality for interpretation of spirometry. *Respir Care.* 2006;51(7):737-43.

189. Hardie JA, Buist AS, Vollmer WM, Ellingsen I, Bakke PS, Mørkve O. Risk of over-diagnosis of COPD in asymptomatic elderly never-smokers. *Eur Respir J.* 2002;20(5):1117-22.

190. Miller MR, Quanjer PH, Swanney MP, Ruppel G, Enright PL. Interpreting lung function data using 80% predicted and fixed thresholds misclassifies more than 20% of patients. *Chest.* 2011;139(1):52-9.

191. Lau AC-W, Ip MS-M, Lai CK-W, Choo K-L, Tang K-S, Yam LY-C, et al. Variability of the prevalence of undiagnosed airflow obstruction in smokers using different diagnostic criteria. *Chest.* 2008;133(1):42-8.

192. Celli BR, Halbert RJ, Isonaka S, Schau B. Population impact of different definitions of airway obstruction. *Eur Respir J.* 2003;22(2):268-73.

193. Çolak Y, Afzal S, Nordestgaard BG, Vestbo J, Lange P. Young and middle-aged adults with airflow limitation according to lower limit of normal but not fixed ratio have high morbidity and poor survival: a population-based prospective cohort study. *Eur Respir J.* 2018;51(3).

194. Akkermans RP, Biermans M, Robberts B, ter Riet G, Jacobs A, van Weel C, et al. COPD prognosis in relation to diagnostic criteria for airflow obstruction in smokers. *Eur Respir J.* 2014;43(1):54-63.

195. Hnizdo E, Glindmeyer HW, Petsonk EL, Enright P, Buist AS. Case definitions for chronic obstructive pulmonary disease. *COPD.* 2006;3(2):95-100.



196. Mannino DM, Sonia Buist A, Vollmer WM. Chronic obstructive pulmonary disease in the older adult: what defines abnormal lung function? *Thorax*. 2007;62(3):237-41.
197. Mannino DM, Diaz-Guzman E. Interpreting lung function data using 80% predicted and fixed thresholds identifies patients at increased risk of mortality. *Chest*. 2012;141(1):73-80.
198. Vaz Fragoso CA, Concato J, McAvay G, Van Ness PH, Rochester CL, Yaggi HK, et al. The ratio of FEV1 to FVC as a basis for establishing chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010;181(5):446-51.
199. Ko FWS, Woo J, Tam W, Lai CKW, Ngai J, Kwok T, et al. Prevalence and risk factors of airflow obstruction in an elderly Chinese population. *Eur Respir J*. 2008;32(6):1472-8.
200. Olofson J, Bake B, Tengelin MN, Houltz B. COPD «diagnosis» based on spirometric reference equations. *Clin Respir J*. 2008;2(4):214-9.
201. Shirtcliffe P, Weatherall M, Marsh S, Travers J, Hansell A, McNaughton A, et al. COPD prevalence in a random population survey: a matter of definition. *Eur Respir J*. 2007;30(2):232-9.
202. García-Rio F, Soriano JB, Miravittles M, Muñoz L, Duran-Tauleria E, Sánchez G, et al. Overdiagnosing subjects with COPD using the 0.7 fixed ratio: correlation with a poor health-related quality of life. *Chest*. 2011;139(5):1072-80.
203. Wollmer P, Engström G. Fixed ratio or lower limit of normal as cut-off value for FEV1/VC: an outcome study. *Respir Med*. 2013;107(9):1460-2.
204. Pérez-Padilla R, Hallal PC, Vázquez-García JC, Muiño A, Máquez M, López MV, et al. Impact of bronchodilator use on the prevalence of COPD in population-based samples. *COPD*. 2007;4(2):113-20.
205. Zaigham S, Wollmer P, Engström G. Lung function, forced expiratory volume in 1 s decline and COPD hospitalisations over 44 years of follow-up. *Eur Respir J*. 2016;47(3):742-50.
206. Ekberg-Aronsson M, Pehrsson K, Nilsson J-A, Nilsson PM, Löfdahl C-G. Mortality in GOLD stages of COPD and its dependence on symptoms of chronic bronchitis. *Respir Res*. 2005;6:98.
207. Geijer RMM, Sachs APE, Verheij TJM, Salomé PL, Lammers J-WJ, Hoes AW. Incidence and determinants of moderate COPD (GOLD II) in male

smokers aged 40-65 years: 5-year follow up. *Br J Gen Pract J R Coll Gen Pract.* 2006;56(530):656-61.

208. Calverley PMA, Mueller A, Fowler A, Metzdorf N, Wise RA. The Effect of Defining Chronic Obstructive Pulmonary Disease by the Lower Limit of Normal of FEV1/FVC Ratio in Tiotropium Safety and Performance in RespiMat Participants. *Ann Am Thorac Soc.* 2018;15(2):200-8.

209. Vaz Fragoso CA, Concato J, McAvay G, Van Ness PH, Rochester CL, Yaggi HK, et al. Chronic obstructive pulmonary disease in older persons: A comparison of two spirometric definitions. *Respir Med.* 2010;104(8):1189-96.

210. Vaz Fragoso CA, McAvay G, Van Ness PH, Casaburi R, Jensen RL, MacIntyre N, et al. Phenotype of Spirometric Impairment in an Aging Population. *Am J Respir Crit Care Med.* 2016;193(7):727-35.

211. Fragoso CAV, Magnussen H, Miller MR, Brusasco V. The Effect of Defining Chronic Obstructive Pulmonary Disease by the Lower Limit of Normal of the FEV1/FVC Ratio. *Ann Am Thorac Soc.* 2018;15(6):766-7.

212. Friedman GD, Klatsky AL, Siegelau AB. Lung function and risk of myocardial infarction and sudden cardiac death. *N Engl J Med.* 1976;294(20):1071-5.

213. Pauwels RA, Buist AS, Calverley PM, Jenkins CR, Hurd SS, GOLD Scientific Committee. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. NHLBI/WHO Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) Workshop summary. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001;163(5):1256-76.

214. Hansen JE, Sun X-G, Wasserman K. Spirometric criteria for airway obstruction: Use percentage of FEV1/FVC ratio below the fifth percentile, not < 70%. *Chest.* 2007;131(2):349-55.

215. Derom E, Liistro G, Oostveen E, Marchand E, Bedert L, Peché R, et al. Launching Global Lung Function Initiative reference values in Belgium: tips and tricks. *Eur Respir J.* 2018;52(2).

216. Tejero E, Prats E, Casitas R, Galera R, Pardo P, Gavilán A, et al. Classification of Airflow Limitation Based on z-Score Underestimates Mortality in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2017;196(3):298-305.

217. Vanjare N, Salvi S. The z-Score Does Not Predict Mortality Because of Confounding by Age. *Am J Respir Crit Care Med*. 2018;197(1):141.
218. Vaz Fragoso CA, Magnussen H, Miller MR, Brusasco V. Spirometry-based Diagnostic Criteria That Are Not Age-Appropriate Lack Clinical Relevance. *Am J Respir Crit Care Med*. 2018;197(7):963-4.
219. Swallow EB, Reyes D, Hopkinson NS, Man WD-C, Porcher R, Cetti EJ, et al. Quadriceps strength predicts mortality in patients with moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*. 2007;62(2):115-20.
220. Gleib DA, Goldman N, Risques RA, Rehkopf DH, Dow WH, Rosero-Bixby L, et al. Predicting Survival from Telomere Length versus Conventional Predictors: A Multinational Population-Based Cohort Study. *PloS One*. 2016;11(4):e0152486.
221. Boutou AK, Shrikrishna D, Tanner RJ, Smith C, Kelly JL, Ward SP, et al. Lung function indices for predicting mortality in COPD. *Eur Respir J*. 2013;42(3):616-25.
222. Celli BR, Cote CG, Lareau SC, Meek PM. Predictors of Survival in COPD: more than just the FEV1. *Respir Med*. 2008;102 Suppl 1:S27-35.
223. Bacharier LB, Strunk RC, Mauger D, White D, Lemanske RF, Sorkness CA. Classifying asthma severity in children: mismatch between symptoms, medication use, and lung function. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004;170(4):426-32.







**COMUNICACIONES A  
CONGRESOS**



Sociedad Española  
de Neumología  
y Cirugía Torácica

## Certificado Póster

A favor de:

**Chunshao Hu Yang, José Valverde Molina, Virginia Pérez Fernández, María Del Carmen Lorente Conesa, Manuel Castilla Martínez, Ada Luz Andreu Rodríguez, María José Lorca González, Lourdes Salinero González, Rubén Andújar Espinosa, Carlos Castillo Quintanilla**

por la presentación como POSTER del trabajo:

**DEFINIENDO LA OBSTRUCCIÓN EN LA POBLACIÓN PEDIÁTRICA**

presentado en el 51º Congreso Nacional de la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR) celebrado en Palma, del 31 Mayo al 3 de Junio de 2018.

Y para que conste donde convenga se expide el presente certificado.



Dr. Borja García-Cosío  
Presidente 51º Congreso Nacional SEPAR





**51°** CONGRESO  
**separ**  
PALMA DE MALLORCA  
31 MAYO - 3 JUNIO 2018

Sociedad Española  
de Neumología  
y Cirugía Torácica

## Certificado Póster

A favor de:

**Chunshao Hu Yang, José Valverde Molina, Virginia Pérez Fernández, Maria Del Carmen Lorente Conesa, Ada Luz Andreu Rodríguez, Manuel Castilla Martínez, Rubén Andújar Espinosa, Lourdes Salinero González**

por la presentación como POSTER del trabajo:

**¿ES ADECUADO EL CRITERIO DE OBSTRUCCIÓN FEV1/FVC <70%?**

presentado en el 51º Congreso Nacional de la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR) celebrado en Palma, del 31 Mayo al 3 de Junio de 2018.

Y para que conste donde convenga se expide el presente certificado.



Dr. Borja García-Cosío  
Presidente 51º Congreso Nacional SEPAR



Sociedad Española  
de Neumología  
y Cirugía Torácica

# Certificado Póster

A favor de:

**Chunshao Hu Yang, José Valverde Molina, Virginia Pérez Fernández, María Del Carmen Lorente Conesa, Manuel Castilla Martínez, Ada Luz Andreu Rodríguez, Carlos Castillo Quintanilla, María José Lorca González**

por la presentación como POSTER del trabajo:

**ESPIROMETRÍA FORZADA; CORRELACIÓN ENTRE GLI Y FÓRMULAS DE SEPAR.**

presentado en el 51º Congreso Nacional de la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR) celebrado en Palma, del 31 Mayo al 3 de Junio de 2018.

Y para que conste donde convenga se expide el presente certificado.



Dr. Borja García-Cosío  
Presidente 51º Congreso Nacional SEPAR



### CERTIFICADO DE PARTICIPACIÓN

El Comité Organizador certifica que los autores

Don/Doña Chunshao Hu Yang

*Han participado en la XL Reunión de la Sociedad Española de Neumología Pediátrica celebrada en Pamplona del 3 al 5 de mayo de 2018 con la presentación de la Comunicación Oral titulada:*

**LA OBSTRUCCIÓN EN LA POBLACIÓN PEDIÁTRICA: ¿Qué punto de corte de FEV1/FVC la define mejor?**

Y para que conste se expide el presente certificado en Pamplona, 5 de mayo de 2018

Dr. Enrique Bernaola Iturbe  
Presidente del Comité Organizador

Dr. Manuel Sánchez - Solís  
Presidente de la Sociedad Española de Neumología Pediátrica

Actividad acreditada por la Comisión de Formación Continuada del Sistema Nacional de Salud con 1,4 créditos (expediente A119/2018)







