



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACION

**INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES RESPIRATORIAS
"ISMAEL COSÍO VILLEGAS"**

SECRETARIA DE SALUD

**"RELACIÓN FEV₁/FVC: CONTROVERSIAS EN EL DIAGNÓSTICO FUNCIONAL
RESPIRATORIO"**

T E S I S

PARA OBTENER EL DIPLOMA EN LA SUBESPECIALIDAD DE

NEUMOLOGÍA ADULTOS

P R E S E N T A

Dra. Joanna Guadalupe López González

**ASESOR DE TESIS: Dra. Laura Graciela Gochicoa Rangel
Jefe del Departamento de Fisiología Respiratoria
Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias**



MEXICO, DISTRITO FEDERAL, AGOSTO 2015



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

SE AUTORIZA EL PRESENTE TRABAJO COMO TESIS DE POSGRADO A LA
DRA. JOANNA GUADALUPE LÓPEZ GONZÁLEZ

Dr. Juan Carlos Vázquez García
Director del Departamento de
Enseñanza
Instituto Nacional de Enfermedades
Respiratorias

Dra. Margarita Fernández Vega
Subdirectora del Departamento de
Enseñanza
Instituto Nacional de Enfermedades
Respiratorias

Dr. María del Carmen Cano Salas
Jefe del Departamento de Postgrado
Instituto Nacional de Enfermedades
Respiratorias

Dr. Luis Torre Bouscoulet
Subdirector de Investigación Clínica
Instituto Nacional de Enfermedades
Respiratorias

Dra. Laura Graciela Gochicoa Rangel
Jefe del Departamento de Fisiología
Respiratoria, Asesor de tesis
Instituto Nacional de Enfermedades
Respiratorias
Tutor de Tesis

DEDICATORIAS Y AGRADECIMIENTOS

A Dios, por darme fortaleza para seguir en el camino que elegí.

A mis padres y hermanas, especialmente a mi madre por sus palabras, visitas y preocupación, por su amor.

A mi complemento, por su amor y apoyo incondicional.

A la Dra. Laura Graciela Gochicoa Rangel por ser mi guía en este trabajo, por su apoyo, tiempo y paciencia. Gracias.

Al Dr. Rogelio Pérez Padilla por los consejos y colaboración en la realización de este trabajo y por ser un excelente maestro. Gracias.

A aquellos que me regalaron unas palabras de apoyo, una sonrisa, un abrazo sincero, por los buenos y malos momentos amigos y compañeros.

Al Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias y su gente, por abrirme las puertas.

*“Pocos ven lo que somos, pero todos ven lo que aparentamos”
Nicolás Maquiavelo*

TABLA DE CONTENIDOS

ABREVIATURAS.....	5
INTRODUCCIÓN	6
PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	15
JUSTIFICACIÓN	15
OBJETIVO.....	16
HIPÓTESIS	16
MATERIAL Y MÉTODOS	16
1. Diseño de estudio	16
2. Población de estudio.....	16
3. Descripción de las variables	17
4. Selección de la muestra	18
Criterios de inclusión.....	18
Criterios de eliminación.....	18
5. Descripción general del estudio	18
6. Análisis estadístico.....	19
ASPECTOS ÉTICOS	19
RESULTADOS.....	20
DISCUSIÓN	24
CONCLUSIÓN	27
FORTALEZAS DEL ESTUDIO	28
LIMITACIONES DE ESTUDIO	28
REFERENCIAS.....	29

ABREVIATURAS

PFR: pruebas de función respiratoria.

EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

FVC: capacidad vital forzada.

FEV₁: volumen espiratorio forzado al primer segundo.

LIN: límite inferior de la normalidad.

p5: percentil 5.

DE: desviación estándar.

ERS: European Respiratory Society.

ATS: American Thoracic Society.

BTS: British Thoracic Society.

NICE: The National Institute for Health and Care Excellence.

GOLD: The Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease.

PLATINO: Proyecto Latinoamericano de Investigación en Obstrucción Pulmonar.

PEFR: tasa de flujo espiratorio máximo, por sus siglas en inglés.

FEF 25-75%: flujo espiratorio medio, entre el 25% y 75% de la capacidad vital forzada.

NHANES: The National Health and Nutrition Examination Survey.

NLHEP: The National Lung Health Education Program in the USA.

IMC: índice de masa corporal.

INTRODUCCIÓN

Durante el proceso de evaluación de salud o enfermedad respiratoria con frecuencia se requiere contar con pruebas de función respiratoria (PFR) que auxilian en el diagnóstico, la evaluación y el seguimiento. La función respiratoria puede explorarse desde dos componentes, el mecánico y el intercambio de gases. La valoración mecánica, explora la integridad de los volúmenes pulmonares y su desplazamiento a través de la vía aérea. Así mismo, la función mecánica depende de las características elásticas de los pulmones (distensibilidad) y la caja torácica, la permeabilidad de la vía aérea (resistencia) y la fuerza muscular suficiente que proviene del diafragma como sistema motor respiratorio. La manera más sencilla, confiable y accesible de medir la mecánica de la respiración es con una espirometría. La espirometría es invaluable como prueba de detección de salud respiratoria general, sin embargo, por su propia cuenta, la espirometría no conduce directamente a los médicos a un diagnóstico etiológico^(1, 5).

La espirometría es una prueba fisiológica simple y reproducible que mide cómo un individuo inhala o exhala volúmenes de aire en función del tiempo⁽⁵⁾. Sirve para ver el tamaño de los pulmones y el calibre de los bronquios⁽¹⁾. Se han descrito múltiples aplicaciones para la espirometría tanto en el ámbito clínico como en el campo de la investigación, siendo esencial en la valoración de los pacientes con enfermedades respiratorias crónicas, especialmente en el asma y la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC)⁽⁹⁾, ya que además de ser útil en la evaluación inicial, es imprescindible en el seguimiento de los pacientes⁽⁷⁾.

La capacidad vital forzada (FVC) se define como máximo volumen de aire exhalado después de una inspiración máxima expresado en litros. La enfermedad pulmonar (principalmente las que afectan el intersticio pulmonar), puede hacer que disminuya la FVC ^(1,5). Por otro lado, cuando los bronquios están estrechos o cerrados, el aire dentro de los pulmones sale más lento que cuando están bien abiertos. La medida más importante del flujo de aire es el volumen espiratorio forzado en el primer segundo, abreviado en inglés FEV₁. Normalmente en el

primer segundo se saca la mayor parte de la capacidad vital. En personas jóvenes se puede sacar en el primer segundo el 80% de la capacidad vital, o sea que en jóvenes el FEV₁ en litros es de aproximadamente el 80% de la capacidad vital en litros⁽¹⁾.

La otra medida importante que se hace en la espirometría es el cociente entre el FEV₁ y la FVC, índice llamado FEV₁/FVC. Si tenemos una persona con los pulmones pequeños, pero con los bronquios normales o bien abiertos, la cantidad de aire que entra y sale de los pulmones (capacidad vital) va a estar disminuida, pero podrá sacar en el primer segundo la misma proporción de aire (por ejemplo el 80%), es decir el FEV₁/ FVC seguirá siendo el normal. A diferencia, cuando los bronquios están obstruidos, se sacará menos del 80% del aire en el primer segundo por lo que la relación FEV₁/FVC estará disminuida⁽¹⁾.

Los valores de espirometría (FEV₁, FVC y FEV₁/FVC) dependen de varios factores. Uno muy importante es el tamaño de los pulmones. Una persona de tamaño grande tiene pulmones más grandes que una persona pequeña. Por tanto la capacidad vital y el FEV₁ dependen del tamaño de los pulmones que correlaciona con la estatura. Otro factor importante es el sexo de la persona, las mujeres tienen pulmones más pequeños que los hombres aunque tengan la misma talla y edad, pero tienen una vía aérea más grande en proporción. El tercer factor importante es la edad, ya que conforme la persona envejece, hay un deterioro de la función pulmonar y sobre todo de resistencia de los bronquios al paso del aire, disminuyendo progresivamente el FEV₁, la FVC y la relación FEV₁/FVC⁽¹⁾.

Desde los albores de la espirometría y las pruebas de función respiratoria, los médicos han sido conscientes de que los valores obtenidos a partir de pruebas de las función pulmonar de un individuo puede reflejar los efectos de las enfermedades pulmonares, y que esto puede ser de ayuda en relación con todos los aspectos de prevención y manejo de la enfermedad ⁽⁴⁾.

Para decidir si una espirometría es normal o anormal se comparan los valores encontrados en el paciente con los normales para una persona sana no fumadora de la misma edad, estatura, sexo y etnia. Por lo mismo, para valorar adecuadamente la espirometría se requiere registrar adecuadamente el sexo, la edad y la estatura de los pacientes y compararlos con valores de referencia previamente establecidos. La otra manera de comparar es contra pruebas previas del mismo sujeto (comparación longitudinal)⁽¹⁾.

La mayoría de los valores de referencia o predichos se han generado de estudios de población que incluyen cientos o miles de participantes, generalmente sanos y no fumadores, con equipos y métodos espirométricos aceptados internacionalmente y analizados estadísticamente de manera sólida. Se han encontrado diferencias raciales y poblacionales por lo que conviene saber de dónde provienen estos valores y si pueden ser usados en nuestra población. Los mejores valores de referencia son aquéllos que corresponden a la misma población, realizados con equipo y procedimientos similares ^(1,9), y aquellas cuya diferencia entre el valor observado y el esperado es cercana a cero ya que predicen con mayor exactitud los valores observados ⁽⁷⁾.

El diagnóstico funcional obtenido mediante la espirometría puede ser: normal, sugestiva de restricción u obstrucción. Para esto debemos conocer el límite inferior de normalidad (LIN) para la FVC, el FEV₁ y la relación FEV₁/FVC. Como LIN en una espirometría debe usarse la percentil 5 (p5); es decir, el punto que separa al 5% de la población con valores más bajos. En la práctica clínica y de manera tradicional, se usa el 80% del predicho de FEV₁ y FVC como su LIN. Sin embargo, el 80% del predicho y la p5 no siempre coinciden, ya que pueden variar de acuerdo con la ecuación de referencia que se utilice ⁽¹⁾.

Existen muchas definiciones de normalidad. En espirometría, la definición de normalidad es estadística; esta definición describe una distribución específica acerca de una tendencia central, Gaussiana. La característica principal de esta distribución es que la mayor parte de los individuos se distribuyen hacia un valor central que corresponde al valor promedio. Además, el promedio es el mismo valor que la mediana (el valor central de la distribución) y la moda (el valor que más se repite). En esta distribución, si se usa una desviación estándar (DE) que es una medida de dispersión, se abarca el 67% de la población; y si usamos dos DE comprende el 95% de la población. Este 95% de la población en torno al promedio se define como valores normales o comunes. El 5% restante (2.5% inferior y 2.5% superior) se consideran valores extremos que son poco frecuentes, pero no necesariamente anormales ⁽¹⁾.

El FEV₁ y la FVC se distribuyen de manera normal o gaussiana ya que la estatura es uno de los principales determinantes del tamaño pulmonar. Sin embargo, recordemos, que en espirometría se usa la percentil 5 como LIN. En este contexto, no importa que tan sana sea la población, por definición siempre existirá un 5% de individuos con valores espirométricos bajos y que no necesariamente son enfermos, sino valores por debajo del LIN establecido ⁽¹⁾.

Un LIN bien definido discrimina mejor entre sanos y enfermos. Sin embargo, siempre habrá una proporción de sujetos sanos que tengan una espirometría baja, esto se conoce como falsos positivos. De manera similar, existen enfermos que tendrán prueba normal, falsos negativos.

Dentro de las estrategias de interpretación, siempre es importante recordar que la mayor parte de la proporción de falsos positivos y negativos se encuentran cercanos al LIN del FEV₁ o FVC. Bajo estas circunstancias, el responsable de la interpretación debe ser siempre cuidadoso con los valores limítrofes. En contraste, cuanto más alejado es el resultado de la espirometría del LIN, ya sea porque es muy baja o francamente normal, la certeza en la interpretación será mucho mayor ⁽¹⁾.

Inicialmente, se definió obstrucción de vías respiratorias, (mediante espirometría y en pacientes con EPOC) cuando la relación FEV_1/FVC se encontraba por debajo del quinto percentil de un gran grupo de referencia sana. La European Respiratory Society (ERS) modificó esta definición expresando FEV_1/FVC como porcentaje del predicho. En un intento de promover la detección precoz de la obstrucción de las vías respiratorias crónicas aplicando una simple regla sin requerir ecuaciones de predicción y uso de la computadora, paneles de expertos presentaron un corte fijo para el FEV_1/FVC . En 1987 ATS definió obstrucción de las vías respiratorias si FEV_1/FVC era inferior a 0.75. En 1997, la British Thoracic Society (BTS) definió obstrucción de vías respiratorias como un cociente FEV_1/FVC menor que 0.70 ⁽¹¹⁾.

Según GOLD 2014 el criterio espirométrico para definir limitación al flujo aéreo es un FEV_1/FVC menor de 70%, en una prueba post-broncodilatador. Con esta definiciones menos frecuente el diagnostico de EPOC en los más jóvenes y más frecuente en los mayores de 45 años, especialmente en enfermedad leve, existe entonces un riesgo de error en el diagnostico y sobre tratamiento de pacientes utilizado el índice fijo como un criterio diagnostico, ya que la espirometría es solo un parámetro para establecer el diagnostico clínico de EPOC, los otros son síntomas y factores de riesgo ⁽³⁾.

La BTS y guías NICE definen obstrucción de las vías respiratorias utilizando la relación fija de 0.70 y un FEV_1 por debajo 80% del valor teórico, mientras que GOLD y la ATS/ERS utiliza únicamente la relación fija 0.70 (FEV_1 puede estar en el intervalo normal). The National Lung Health Education Program in the USA (NLHEP) interpreta como obstrucción un FEV_1/FVC ó FEV_1/FEV_6 y FEV_1 por debajo de su respectiva LLN. En 2005, la ATS / ERS recomiendan el uso de la LLN para FEV_1/FVC para definir la obstrucción de la vía aérea ⁽¹¹⁾.

En cuanto al LIN para población mexicana mayor de 40 años las ecuaciones de Pérez-Padilla son las que mejor predicen los valores observados, estas ecuaciones son resultado de el Proyecto Latinoamericano para la Investigación de

la Enfermedad Pulmonar Obstructiva (PLATINO) que fue lanzado en 2002 con el objetivo de medir la prevalencia de la EPOC y factores de riesgo asociados en cinco ciudades importantes de América Latina: San Paulo (Brasil), Santiago (Chile), Ciudad de México (México), Montevideo (Uruguay) y Caracas (Venezuela). Estos sitios fueron escogidos debido a su posición geográfica, tamaño de la población, y la disponibilidad de centros de investigación colaboradora locales. Estos representaban a las distintas zonas geográficas de América Latina y el área metropolitana más grande en cada país participante ⁽²⁾.

El proyecto PLATINO ofreció una gran oportunidad de estudiar una muestra representativa de la población de 5 ciudades latinoamericanas con iguales métodos, equipos y control de calidad. Para la generación de valores de referencia se tomó a los sujetos presumiblemente sanos desde el punto de vista respiratorio y no fumadores. Para cada variable espirométrica se generó, además del valor promedio, el error estándar de la estimación (la desviación estándar de los residuales) para calcular el límite inferior de la normalidad (el percentil 5, que se estima restando al valor promedio 1,645 veces la desviación estándar). Del estudio PLATINO los LIN en promedio fueron: para el FEV₁ del 72%, para la FVC 72%, para el FEV₆ 73%, para el FEV₁/FVC 86%, para el FEV₁/FEV₆ 89.6%, para el PEF_R del 70% y para el FEF_{25-75%} del 39%, pero con variaciones dependientes del sexo, la edad y la talla ⁽⁷⁾.

En el 2007 se publicó un ajuste de varias ecuaciones de referencia espirométrica a una muestra poblacional en México, es de notar que los valores de Knudson y colaboradores están demasiado bajos de manera consistente para la población (la ecuación predice un valor menor que el observado), mientras que los de Cruz-Mérida y colaboradores están demasiado altos (la ecuación predice un valor mayor al observado). Las ecuaciones provenientes del estudio NHANES III para mexico-estadounidenses y para euro-estadounidenses, así como las de PLATINO, son las que en forma consistente mostraron una diferencia promedio menor de 100 ml para FEV₁ y FVC tanto en hombres como en mujeres ⁽⁷⁾.

Con estos antecedentes, utilizar el corte fijo de 0.70 en FEV₁/FVC tiene el potencial de un mal diagnóstico de los casos de obstrucción de las vías respiratorias ya que este varía con la edad, altura y género. Además, no hay evidencia publicada para validar el concepto de que la 0.70 con un FEV₁ normal (estadio GOLD I) identifica sujetos con enfermedad de las vías respiratorias o EPOC; de hecho, la duda se ha expresado en cuanto a si GOLD etapa I representa la enfermedad clínicamente relevante. Varios informes han demostrado que el uso de punto de corte fijo lleva a sub-diagnóstico en los jóvenes adultos y sobre-diagnóstico de la obstrucción de la vía aérea en adultos mayores de 40 años. GOLD recientemente reconoció que el uso del LIN para FEV₁/FVC, que se basan en la distribución normal, clasifica al 5% de la población sana por debajo del LIN debido a las variables fisiológicas y bioquímicas de los sujetos, no obstante, es una manera de minimizar la potencial clasificación errónea ⁽¹¹⁾.

El punto de corte fijo carece de justificación estadística, mientras que valores por debajo del quinto percentil de la distribución de frecuencias de las medias en una población sana se consideran por debajo de la “Límite normal” como parámetro biológico. Esto significa que la función pulmonar de un individuo será baja si está por debajo del LIN (quinto percentil) para personas saludables, del mismo sexo y edad. ATS/ ERS recomiendan el uso de LIN obtenido de manera estadística sobre el uso de un punto de corte fijo ⁽¹²⁾.

Existe entonces dificultad “estadística” en la evaluación funcional respiratoria de aquellos pacientes que se encuentran “alrededor” del LIN, pero además existen otras fuentes de variación de la medición de FEV₁ intraindividual que pueden ser divididos en componentes técnicos y biológicos. La estandarización de la realización de la espirometría minimiza los componentes técnicos ⁽¹²⁾.

Hay variaciones biológicas en el tono de las vías respiratorias que se producen en tiempos relativamente cortos (hora a hora, día a día, mes a mes), y a esto se agrega que enfermedades como el asma y la EPOC tiene gran variabilidad en el tono de las vías respiratorias, lo que podría modificar también los resultados de la

espirometría. En EPOC, por ejemplo, el FEV₁ tiene más de dos veces de variabilidad a corto plazo (CV% 14 a 17%) que sujetos adultos normales (5 a 7%)⁽¹³⁾.

Muchos pensamientos clínicos y estadísticos son binarios. Los datos y resultados se describen dicotómicas, como presentes o ausentes, vivo o muerto, sí o no. En las conclusiones las opciones dicotómicas son para tratar o no tratar, para ordenar o no ordenar una prueba, rechazar o no rechazar una hipótesis nula. Los conceptos o actividades binarias también son utilizados para la toma de decisiones clínicas⁽¹⁴⁾.

Se debe tener en cuenta que las dos zonas delimitadas por los modelos binarios son inadecuadas para las decisiones clínicas que son tricotómicas en lugar de dicotómicas. Los modelos no binarios ofrecen una elegancia matemática para las decisiones de diagnóstico pero no han sido ampliamente adoptados en la práctica clínica. Una explicación es la renuencia al cambio y que son necesarios mayores esfuerzos para traducir los resultados de la investigación en la práctica clínica, además, una de las ventajas de la dicotomización de variables continuas es que simplifica la interpretación y presentación de resultados, representando de manera simple el estado de enfermo/no enfermo^(14,17).

Tomando en cuenta tres zonas de diagnóstico, la conclusión diagnóstica para la zona media sería incierto, indeterminado o no concluyente. Para llegar a una conclusión definitiva para pacientes en esta zona el clínico debe buscar evidencia adicional para llegar a una conclusión diagnóstica⁽¹⁴⁾.

Hay consultas médicas donde no hay una respuesta directa o un diagnóstico claro, donde las guías y protocolos de toma de decisiones no conducen a un resultado satisfactorio. Para algunos la incertidumbre es un componente normal de la jornada de trabajo y hacerle frente es una habilidad necesaria⁽¹⁵⁾.

Como James P. dice: “los límites de la medicina basada en la evidencia y el uso de guías en la práctica clínica se pueden encontrar en las zonas grises de incertidumbre donde la ciencia se une al arte” ⁽¹⁶⁾.

La decisión de dicotomizar resultados de variables continuas falla en el sentido de que puede crear confusión en la toma de decisiones. En la interpretación de la espirometría por ejemplo, al dicotomizar la relación FEV₁/FVC asumimos que una relación normal cercana al LIN es igual que un resultado que claramente se aleja del LIN. Para las personas cercanas al punto de corte el error de medición no solo puede resultar en un cambio de puntuación, se podría llegar a clasificar en un grupo erróneo y así realizar un diagnóstico impreciso ⁽¹⁸⁾.

Hace dos décadas Alvan Feinstein destacado en el desarrollo y evaluación de los métodos de investigación así como en la búsqueda de la exactitud de una prueba, llamó a un alejamiento de la dicotomización y abogó por un enfoque que permite el reconocimiento de un resultado de diagnóstico incierto ⁽¹⁹⁾.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuántos de los pacientes enviados al servicio de fisiología respiratoria tienen un FEV₁/FVC en zona limítrofe, definido como los valores obtenidos que caen entre 1.945 DE (valor más bajo) y 1.345 DE (valor más alto)?

JUSTIFICACIÓN

En la práctica clínica diaria hemos identificado que en pacientes con sospecha clínica de asma o EPOC las pruebas de función respiratoria salen normales pero en el límite inferior de la normalidad, así mismo, en los estudios que hemos realizado para obtener valores de referencia de las diferentes pruebas de función respiratoria, hay individuos sanos por cuestionario de síntomas respiratorios, pero su resultado se encuentra en el límite e incluso por debajo del límite inferior de la normalidad.

Se desconoce la prevalencia de pacientes que tienen una espirometría en la zona limítrofe. Esto es de suma importancia debido a que una persona que se encuentra por debajo del LIN pero en la zona limítrofe se debe vigilar en el tiempo para confirmar o descartar un diagnóstico dado. De igual manera, una persona que se encuentra por arriba del LIN pero en zona limítrofe puede considerarse como sana sin serlo. El presente estudio pretende describir la proporción de pacientes que acuden al Departamento de Fisiología Respiratoria cuyas espirometrías caen en zona limítrofe.

OBJETIVO

1. Describir la proporción de pacientes que acuden al Departamento de Fisiología Respiratoria con diagnóstico de enfermedad respiratoria y/o síntomas respiratorios, cuya espirometría es catalogada como normal, sugestiva de restricción u obstrucción pero que la relación FEV₁/FVC se encuentra en una zona limítrofe definida como un FEV₁/FVC entre 1.945 DE (valor más bajo) y 1.345 DE (valor más alto).

HIPÓTESIS

Existe al menos un 2% de la población enferma que acude para realizarse una espirometría cuyo resultado cae en la definición de limítrofe.

MATERIAL Y MÉTODOS

1. Diseño de estudio

Se trata de un estudio descriptivo, retrospectivo y transversal.

2. Población de estudio

Pacientes con diagnóstico de enfermedad respiratoria y/o síntomas respiratorios enviados al Laboratorio de Fisiología Respiratoria del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias cuya espirometría fue realizada en los espirómetros EasyOne® en el periodo de tiempo del 15 de abril 2013 al 23 de abril de 2015.

Se escogieron estos espirómetros debido a que las bases de datos se pueden obtener automáticamente.

3. Descripción de las variables

Descripción operativa

Variable	Tipo	Definición	Unidad en que se mide
FEV ₁	Cuantitativa continua	Volumen espiratorio forzado en el primer segundo, es la cantidad de aire que puede exhalar un individuo un segundo después de iniciar la exhalación teniendo los pulmones completamente inflados y mediante maniobra de exhalación forzada.	Litros, % de predicho.
FVC	Cuantitativa continua	Capacidad vital forzada, es el máximo volumen de aire exhalado después de una inspiración máxima.	Litros, % de predicho.
FEV ₁ /FVC	Cuantitativa continua	Cociente o relación FEV ₁ /FVC, es la relación de FEV ₁ dividido entre la FVC. Variable utilizada para definir obstrucción al flujo aéreo.	%
LIN (para cociente FEV ₁ /FVC)	Cuantitativa	Límite inferior de la normalidad, percentil 5 (p5), es el punto que separa al 5% de la población con los valores más bajos. 1.645 DE.	%
Zona limítrofe o gris	Cuantitativa	Zona que comprende los valores del cociente FEV ₁ /FVC que se encuentran entre 1.945 DE (valor más bajo) y 1.345 DE (valor más alto), es decir, entre la percentil 2.5 y 7.5.	%

4. Selección de la muestra

a. Criterios de inclusión

- Resultados de espirometrías de individuos de ambos géneros, con edad igual o mayor de 20 años.
- Grado de calidad de la espirometría A, B ó C.

b. Criterios de eliminación

- Espirometrías que no cuenten con los datos de edad, peso, género o talla.
- Estudios incompletos o con ausencia de valor en FEV₁ o FVC.

5. Descripción general del estudio

- Una vez obtenidas las bases de datos, se procedió a realizar una extracción de los siguientes datos: edad, peso, talla, género, FEV₁, FVC.
- Se obtuvo el cociente FEV₁/FVC.
- Se introdujeron las ecuaciones de referencia publicadas por Pérez-Padilla para FEV₁, FVC y FEV₁/FVC.
- Se obtuvo el porcentaje del predicho para FEV₁ y FVC.
- Se obtuvo el LIN para FEV₁, FVC y FEV₁/FVC calculado a 1.645 DE.
- Se introdujo la ecuación para los valores de la zona limítrofe como 1.945 DE para valor más bajo y 1.345 DE para valor más alto.
- Se describirá el porcentaje de pacientes con espirometría funcional normal, sugestiva de restricción o con obstrucción.
- Se describirá la proporción de pacientes con resultados limítrofes en valores altos y bajos.

6. Análisis estadístico

Se evaluará la distribución de las variables. Se utilizará estadística descriptiva para caracterizar a la población así como los valores de la espirometría. Se utilizará el programa estadístico stata v.13.

ASPECTOS ÉTICOS

El estudio se llevará a cabo en cumplimiento de los principios de la Declaración de Helsinki de 1975, enmendada en 1989; las leyes y reglamentos de la Ley General de Salud de Investigación en seres humanos en México, los “Lineamientos internacionales para las Buenas Prácticas de la Investigación Clínica”.

Los aspectos éticos de la presente investigación se han establecido en los lineamientos y principios generales que el *Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud*.

Se garantiza la confidencialidad en la información obtenida y en la identidad del paciente.

No se realizó ninguna intervención terapéutica o diagnóstica, solo se recabaron los datos de los espirómetros con los que se trabaja en el Departamento de Fisiología Respiratoria.

RESULTADOS

Se obtuvieron las bases de datos de dos espirómetros los cuales contenían los estudios realizados de 15 de Abril de 2013 a 23 abril de 2015. En ellos se encontraban espirometrías de 3540 individuos, de los cuales 2800 tenían una edad igual o mayor de 20 años, 1552 del género femenino (55.4%), con una edad promedio de 52.6 (\pm 15.9) años, talla 1.58 metros (\pm 9.9) y peso de 72.4 (\pm 22.9), IMC de 28.6 (\pm 8.2). **(Cuadro 1).**

Cuadro 1. Características generales de la población, n=2800. 1552 mujeres (55.4%)

Variable	Media	DE	Min	Max
Edad, años	52.6	15.9	20.0	98.3
Talla, cm	158.9	9.9	127.0	194.0
Peso, kg	72.4	22.9	32.0	958.0
IMC, %	28.6	8.2	13.7	351.9
FEV1, L	2.35	0.92	0.30	5.47
% Pred FEV1	82.8	21.6	13.6	169.3
FVC, L	3.16	1.08	0.40	7.14
% Pred FVC	89.4	19.0	17.1	150.5
FEV1/FVC, %	73.7	11.1	27.1	100.0

El diagnóstico funcional de los pacientes que tenían una espirometría basal previo a la aplicación del broncodilatador, utilizando el criterio de LIN fue de 154 (5.5%) pacientes con espirometría normal, 60 (2.14%) sugestiva de restricción y 2586 (92.4%) obstruidos.

El diagnóstico funcional con base en la zona gris detectó a 129 (4.6%) pacientes con una relación FEV₁/FVC en zona limítrofe. De estos, 42 tenían un diagnóstico funcional normal, 16 eran sugestivos de restricción y 71 con obstrucción de acuerdo al LIN. Esto traduce que 27.3% de los que tenían un diagnóstico funcional normal por LIN cambiaron a zona gris, 26.6% cambiaron de ser sugestivos de restricción a zona gris y 2.7% cambiaron a zona gris cuando por LIN se encontraban obstruidos. **(Cuadro 2).**

Cuadro 2. Número de pacientes que cambian su diagnóstico funcional al establecer el diagnóstico con base en la zona gris.					
	Diagnóstico funcional de acuerdo al LIN, n (%)	Diagnóstico funcional incluyendo zona gris			
		Diagnóstico concordante	Zona gris		
Normal	154 (5.5)	112	42	-	-
Sugestivo de restricción	60 (2.14)	44	-	16	-
Obstrucción	2586 (92.4)	2515	-	-	71

La zona gris son 0.3 desviaciones estándar arriba o abajo del LIN.

266 pacientes contaban con una segunda espirometría basal previo a la aplicación del broncodilatador. El diagnóstico funcional de la segunda espirometría fue concordante con el diagnóstico de la primera visita en 257 (96.6%) pacientes.

3 pacientes con una primera espirometría normal y 1 sugestivo de restricción pasaron a estar obstruidos, 1 de los obstruidos paso a sugestivo de restricción y 4 de los obstruidos cambiaron su diagnóstico funcional a normal. Cabe la posibilidad de que estos últimos hayan recibido tratamiento broncodilatador. **(Cuadro 3).**

Cuadro 3. Número de pacientes que cambian de diagnóstico funcional de la primera a la segunda visita de acuerdo a LIN.				
Primera evaluación	Segunda evaluación			
Diagnóstico funcional, n	Normal	Sugestivo de restricción	Obstrucción	Total
Normal	8	0	3	11
Sugestivo de restricción	0	2	1	3
Obstrucción	4	1	247	252
Total	12	3	251	266

El diagnóstico funcional de estos 266 pacientes con base en la zona gris fue concordante en 249 (93.6%). 2 de los pacientes que en la primera evaluación se encontraban con diagnóstico funcional normal pasaron a estar obstruidos y 1 a zona gris. 2 pacientes sugestivos de restricción pasaron a zona gris. De los obstruidos 1 paso a sugestivo de restricción y 4 a zona gris. Finalmente de aquellos que se encontraba en zona gris en la primera visita 4 cambiaron de diagnóstico funcional a obstruidos y 3 a normal. **(Cuadro 4).**

Cuadro 4. Número de pacientes que cambian de diagnóstico funcional de la primera a la segunda visita con base en la zona gris.

Primera visita	Segunda visita				
Diagnóstico funcional	Normal	Sugestivo de restricción	Obstrucción	Zona gris	Total
Normal	5	0	2	1	8
Sugestivo de restricción	0	0	0	2	2
Obstrucción	0	1	241	4	246
Zona gris	3	0	4	3	10
Total	8	1	247	10	266

DISCUSIÓN

Encontramos que la proporción de pacientes que acuden al Departamento de Fisiología Respiratoria con diagnóstico de enfermedad respiratoria y/o síntomas respiratorios cuyo resultado de espirometría cae en la zona gris es de 4.6%.

Del total de pacientes cuyo diagnóstico funcional se ubica en la zona gris, 32.6% se encuentran entre el LIN (1.645 DE) y el límite superior de la zona gris (1.345 DE) por lo que desde un enfoque dicotómico su diagnóstico funcional respiratorio es “sano”, sin embargo, al encontrarse la relación FEV_1/FVC normal pero cercana al LIN, los resultados de estos pacientes pueden tratarse de falsos negativos, sobre todo en el contexto clínico de un paciente con sospecha de enfermedad pulmonar .

De manera similar el 55% de los pacientes de la zona gris se encuentran entre el LIN (1.645 DE) y el límite inferior de la zona gris (1.945 DE), estos en un modelo dicotómico serán diagnosticados como “obstruidos”, pudiéndose tratar de falsos positivos ante la ausencia de síntomas respiratorios.

Finalmente un 12.4% de los pacientes con espirometría en zona gris se encuentran entre el LIN y el límite superior de la zona limítrofe aunque con $FVC < 80\%$ del predicho, por lo que son diagnosticados como “sugestivos de restricción”.

El realizar diagnóstico funcional respiratorio basado en la dicotomización de una variable continua confiere la posibilidad de inconsistencia en el diagnóstico debido a que el valor de referencia es un punto de corte fijo.

La variabilidad interprueba en un mismo individuo puede generar cambios de diagnóstico extremos a lo largo del tiempo, por ejemplo, pasar de sanos a obstruidos o restrictivos y viceversa. La cercanía de la relación FEV_1/FVC al punto de corte (LIN) incrementa la posibilidad de un cambio en el diagnóstico en pruebas subsecuentes.

Con los datos de este estudio, observamos que utilizando el LIN para realizar el diagnóstico funcional respiratorio se generan 7 cambios extremos de diagnóstico de la primera a la segunda visita, 3 de ellos de normales a obstruidos y 4 de obstruidos a normales. Incluyendo la zona gris para el diagnóstico funcional el cambio de diagnóstico de normal a obstruido fue de 2 pacientes y no hubo cambios hacia un resultado normal de aquellos que en la primera visita fueron diagnosticados como obstruidos. 7 pacientes pasaron de zona gris a otro diagnóstico o viceversa.

Por tal motivo asumimos que incluir la zona gris para realizar el diagnóstico funcional reduce los cambios de diagnóstico de la primera espirometría a espirometrías subsecuentes. En este estudio observamos que con tres zonas de diagnóstico la mayoría de los cambios en la evaluación longitudinal de la función respiratoria se generan desde o hacia la zona gris, así la zona gris considerada una zona de incertidumbre diagnóstica permite no etiquetar a un paciente con un diagnóstico que en citas subsecuentes pudiera virar francamente hacia una de las otras dos zonas de diagnóstico.

La consistencia del diagnóstico de enfermedad respiratoria basado en el resultado de una espirometría es relevante tanto para el médico especialista como para el paciente porque se puede etiquetar a un falso positivo como enfermo y crear confusión a un falso negativo.

El médico tiene información de los síntomas respiratorios del paciente e incluso puede contar con estudios paraclínicos y de imagen previo a solicitar una prueba de función respiratoria como lo es la espirometría. Esta información es útil para estimar la probabilidad pre prueba de enfermedad respiratoria, así la interpretación de la espirometría aún encontrándose en la zona gris puede ser determinante para la emisión de un diagnóstico y la toma de una decisión terapéutica. Por lo tanto, la inclusión de la zona gris no debe representar un obstáculo para la toma de

decisiones, dígase iniciar un tratamiento, dar una prueba terapéutica u optar por dar seguimiento con realización de una segunda espirometría.

La espirometría además de ser una prueba diagnóstica es una prueba de búsqueda de casos o tamizaje. En este contexto es de suma importancia identificar a los individuos con riesgo de enfermedad respiratoria cuya interpretación es normal pero cercana al LIN y darles seguimiento, debido a que son sujetos que pueden ser falsos negativos y tener una caída acelerada de la función pulmonar.

CONCLUSIÓN

La proporción de pacientes que acuden al Departamento de Fisiología Respiratoria cuya espirometría es interpretada como normal, sugestiva de restricción u obstrucción pero que la relación FEV₁/FVC se encuentra en una zona limítrofe definida como un FEV₁/FVC entre 1.945 DE (valor más bajo) y 1.345 DE (valor más alto) es de 4.6%.

La inclusión de la zona gris o limítrofe como una tercera zona de interpretación diagnóstica reduce los cambios de diagnóstico de las zonas extremas, es decir, de normalidad a sugestivo de restricción u obstrucción y viceversa, y hace que la mayoría de los cambios se produzcan desde y hacia la zona gris, dicho de otra manera, reduce la inconsistencia interprueba del diagnóstico funcional respiratorio.

La interpretación de la espirometría siempre deberá ir de la mano de los hallazgos clínicos del paciente para la toma de decisiones diagnósticas y terapéuticas.

FORTALEZAS DEL ESTUDIO

Grado de calidad de las espirometrías.

Base de datos con un amplio número de espirometrías.

LIMITACIONES DE ESTUDIO

El cambio de una zona a otra podría ser por factores que desconocemos, debido a que es un estudio retrospectivo de una base datos. De entre los factores que pueden influir en un cambio de zona de interpretación diagnóstica se incluyen los siguientes: tratamiento broncodilatador a aquellos con obstrucción al flujo aéreo, mal apego a tratamiento de pacientes con asma, cese del tabaquismo, exposición a disparadores de broncoespasmo o disminución de la exposición a estos mismos.

De los pacientes con una espirometría inicial solo el 9.5% contaban con una segunda espirometría.

REFERENCIAS

1. Vázquez-García, J. C.; Pérez-Padilla, R. Manual para el uso y la interpretación de la Espirometría por el Médico. México: YOA Diseño, 2007, p. 1-76.
2. Menezes AM, Perez-Padilla R, Jardim JR, Muino A, Lopez MV, Valdivia G, et al. Chronic obstructive pulmonary disease in five Latin American cities (the PLATINO study): a prevalence study. *The Lancet*, 2005, vol. 366, no 9500, p. 1875-1881.
3. Global strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease (updated 2014).
4. Swanney, Maureen P.; Miller, Martin R. Adopting universal lung function reference equations. *European Respiratory Journal*, 2013, vol. 42, no 4, p. 901-903.
5. Miller, Martin R., et al. Standardisation of spirometry. *Eurrespir J*, 2005, vol. 26, no 2, p. 319-38.
6. Miller, M. R., et al. Standardization of spirometry, 1994 update. American thoracic society. *Am J RespirCritCareMed*, 1995, vol. 152, no 3, p. 1107-1136.
7. Torre-Bouscoulet, Luis; Pérez-Padilla, Rogelio. Ajuste de varias ecuaciones de referencia espirométrica a una muestra poblacional en México. *Salud pública de México*, 2006, vol. 48, no 6, p. 466-473.
8. Menezes, Ana MB; Victora, Cesar G.; Pérez-Padilla, Rogelio. The Platino project: methodology of a multicenter prevalence survey of chronic

obstructive pulmonary disease in major Latin American cities. *BMC Medical Research Methodology*, 2004, vol. 4, no 1, p. 1-7.

9. Pérez-Padilla, Rogelio, et al. Valores de referencia espirométrica en 5 grandes ciudades de Latinoamérica para sujetos de 40 o más años de edad. *Archivos de Bronconeumología*, 2006, vol. 42, no 7, p. 317-325.
10. Ana, Meneses MB. Proyecto latinoamericano de investigación en obstrucción pulmonar–PLATINO. ALAT. Marzo, 2007.
11. Swanney, Maureen P., et al. Using the lower limit of normal for the FEV₁/FVC ratio reduces the misclassification of airway obstruction. *Thorax*, 2008, vol. 63, no 12, p. 1046-1051.
12. Cerveri, Isa, et al. Underestimation of air flow obstruction among young adults using FEV₁/FVC < 70% as a fixed cut-off: a longitudinal evaluation of clinical and functional outcomes. *Thorax*, 2008, vol 63, no 12, p. 1040-1045.
13. Enright, Paul L., et al. Spirometry in the Lung Health Study: II. Determinants of short-term intraindividual variability. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 1995, vol. 151, no 2, p. 406-411.
14. Feinstein, Alvan R. The inadequacy of binary models for the clinical reality of three-zone diagnostic decisions. *Journal of clinical epidemiology*, 1990, vol. 43, no 1, p. 109-113.
15. O'Riordan, Margaret, et al. Dealing with uncertainty in general practice: an essential skill for the general practitioner. *Quality in primary care*, 2011, vol. 19, no 3, p. 175-181.

16. James P. Guidelines, clinical practice, and uncertainty: finding direction when the maps do not work. *Journal of Family Practice* 1999; 48:669–70.
17. Royston, Patrick; Altman, Douglas G.; Saurbrei, Willi. Dichotomizing continuous predictors in multiple regression: a bad idea. *Stat Med*, 2006, vol. 25, no 1, p. 127-141.
18. Streiner, David L. Breaking up is hard to do: the heartbreak of dichotomizing continuous data. *A Guide for the Statistically Perplexed: Selected Readings for Clinical Researchers*, 2013, vol. 47, p. 262-266.
19. Editorials. Diagnostic uncertainty: dichotomies are not the answer. *British Journal of General Practice*. Marzo 2013.