



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA**

**DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN**

**INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES RESPIRATORIAS  
“ISMAEL COSÍO VILLEGAS”**

**ANÁLISIS DEL PATRÓN ESPIROMÉTRICO RESTRICTIVO EN SUJETOS CON  
DIVERSAS ENFERMEDADES RESPIRATORIAS**

**TESIS PARA OBTENCIÓN DE GRADO DE LA ESPECIALIDAD DE NEUMOLOGÍA**

**PRESENTA**

**JESÚS HINOJOSA BUJAI DAR**

**TUTOR**

**IRERI ISADORA THIRION ROMERO**

**SEPTIEMBRE DEL 2022**



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**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.

**SECRETARÍA DE SALUD  
INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES RESPIRATORIAS  
“ISMAEL COSÍO VILLEGAS”  
DIRECCIÓN DE ENSEÑANZA**

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO  
FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

---

**DR. JUAN CARLOS VAZQUEZ GARCIA**  
**Director Del Departamento De Enseñanza**  
**Profesor Titular De La Especialidad De Neumología**

---

**DRA. DAYANNA LORELLY ALVAREZ MONTER**  
**Jefa Del Departamento De Formación De Posgrado**

---

**DRA. IRERI ISADORA THIRION ROMERO**  
**Neumóloga adscrita al Departamento de Investigación en Tabaquismo y EPOC**  
**Tutor De Tesis De Posgrado**

## AGRADECIMIENTOS

A todos los integrantes de mi familia; padres, hermanos, mi pareja y amigos que los considero como parte de esta. Todos ellos son igual de importantes y cada uno de ellos me ha aportado cosas muy valiosas a lo largo de mi vida.

Mi padre Moisés Hinojosa Chihuahua y a mi madre Sofia Elena Bujaidar Olalde los cuales han sido pilares en mi formación como hijo, médico y futuro especialista en Neumología; sin ellos no estaría en el lugar en donde estoy actualmente y que siempre me han apoyado en todas mis metas y me han guiado por el mejor de los caminos.

Mi esposa Ana Paola Gonzalez Hernandez, la mujer con la cual he compartido las mejores experiencias en mi vida; siempre me ha apoyado en las decisiones que he tomado y ha estado a lado tanto en los buenos momentos como en los malos.

Mis amigos de la residencia, Jose Pablo Mejia, Margarita Cervantes, Pablo Olivas, Ramon Avilez, Emma Alonso, Ernesto Murillo y Norma Calderon; todos ellos grandes medicos y colegas; los cuales se convirtieron en mi familia durante la residencia, cada uno me enseñó valiosas lecciones de vida y me apoyó durante la residencia.

A la Dra Ireri Thirion y al Dr. Robinson Robles; grandes especialistas que siempre pusieron gran dedicación y mostraron todo su apoyo durante la realización de esta tesis.

A todos los doctores y maestros que conocí en este camino y que cada uno de ellos me enseñó valiosas lecciones.

## ÍNDICE

AGRADECIMIENTOS .....	3
INTRODUCCIÓN .....	5
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA .....	7
MARCO TEÓRICO .....	8
JUSTIFICACIÓN .....	15
PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN .....	16
HIPÓTESIS .....	17
OBJETIVO GENERAL .....	18
OBJETIVO SECUNDARIOS .....	18
MATERIAL Y MÉTODOS .....	19
CONSIDERACIONES ÉTICAS .....	25
RESULTADOS .....	26
DISCUSIÓN .....	33
CONCLUSIONES .....	36
BIBLIOGRAFÍA .....	37

## INTRODUCCIÓN

La espirometría es la prueba esencial para evaluar la mecánica respiratoria, permitiendo catalogar los valores obtenidos en patrones que caracterizan a las enfermedades como obstructivos o sugerentes de restricción; en el caso del Patrón Restrictivo Espirométrico (PRE) se ha asociado fuertemente con un defecto ventilatorio restrictivo (disminución de la Capacidad Pulmonar Total (TLC), Capacidad Funcional Residual (FRC) y Volumen Residual (RV)). (1)

Sin embargo, una parte de la población puede mostrar resultados de espirometría anormales sin la presencia de obstrucción pero que se caracterizan por una disminución del VEF<sub>1</sub> (volumen espiratorio forzado en el primer segundo) y CVF (capacidad vital forzada), lo que conlleva una relación VEF<sub>1</sub>/CVF conservada. A esta categoría se le denomina espirometría restrictiva con relación conservada o espirometría con patrón inespecífico (EPI) si se cuenta con el estudio de pletismografía y la misma descarta restricción. (2, 3)

La categoría de EPI ha tomado particular importancia epidemiológica, ya que se ha demostrado su asociación con múltiples comorbilidades (Diabetes Mellitus tipo 2, obesidad, bajo peso al nacer) (4, 5, 6, 7), tomando implicaciones pronósticas y asociándose con mayor mortalidad (8) incluso en pacientes con EPOC. (7,9)

Se ha encontrado que en la población general, entre el 7% y el 13% de los adultos tienen valores de CVF por debajo del 80% de lo esperado para su género, edad y altura en presencia de una relación FEV<sub>1</sub> / FVC  $\geq$  70% (10,11) y que estos individuos tienen un mayor riesgo de muerte por todas las causas y por eventos cardiovasculares. En el estudio

Yamagata se observó que los pacientes con PRE tienen una mayor prevalencia de fibrilación auricular (12, 13, 14).

La EPI se ha identificado en varios escenarios que no necesariamente involucran un proceso patológico, sin embargo, durante los últimos años se ha estudiado más acerca de este tipo de comportamiento espirométrico, lo cual podría esclarecer aún más su papel en pacientes con patologías específicas.

## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

El Patrón Restringido Espirométrico (PRE) así como la Espirometría con patrón inespecífico (EPI) son entidades que se asocian a diabetes, síndrome metabólico e inclusive en enfermos respiratorios se asocia a un aumento de la mortalidad así como a un mayor número de síntomas respiratorios y una disminución de la calidad de vida. Esto se puede corroborar en distintos estudios epidemiológicos, uno de ellos el Estudio Epidemiológico de Tucson de Enfermedad Obstructiva de la Vía Aérea (TESAOD) el cual es una población anglo americana y se corrobora la asociación con diabetes, síndrome metabólico, enfermedades cardiovasculares.

Los principales síntomas asociados son tos, expectoración, disnea y sibilancias de acuerdo al estudio PLATINO. (15) Sin embargo, no se cuenta con suficiente información de los principales síntomas que presentan los pacientes con PRE.

Hoy en día no existe una definición unificada de estos patrones y de las implicaciones (síntomas, enfermedades asociadas, pronóstico y mortalidad) que estos tienen hacia la salud de las personas que cuentan con este patrón espirométrico.

Por lo que el objetivo de esta investigación es contestar y aclarar estas preguntas.

## MARCO TEÓRICO

La espirometría es la prueba de función pulmonar más utilizada y la más accesible. Es fundamental para la evaluación de la función pulmonar, así como monitorizar distintas enfermedades, valorar el riesgo preoperatorio y determinar el pronóstico de múltiples enfermedades pulmonares. Mediante la espirometría se pueden clasificar distintas anomalías pulmonares, en caso de obtener un VEF1/CVF menor al LLN (Criterio ATS/ERS) se puede diagnosticar una obstrucción al flujo aéreo, en caso de que la relación VEF1/CVF sea normal y la CVF sea menor al LLN (Criterio ATS/ERS) esta se clasifica como una espirometría sugestiva de restricción. (16)

Existen distintas formas de diagnosticar restricción pulmonar. Para poder realizar este diagnóstico se debe calcular o medir la TLC y esto se puede realizar de distintas maneras mediante la pletismografía corporal, tomografía, dilución de gases (Helio) ya sea por método de respiración única o múltiple y el lavado de nitrógeno mediante respiraciones múltiples.

En el caso de tomografía es posible calcular la TLC, esta cuenta con múltiples ventajas, siendo la principal de ellas su accesibilidad en comparación a la Pletismografía Corporal. Para realizar la medición de TLC se debe utilizar un software semiautomático el cual cuenta con un algoritmo para realizar la medición de TLC. Uno de los más usados es el algoritmo CALIPER (Computer Aided Lung Informatics for Pathology Evaluation and Rating). La medición de TLC por tomografía cuenta con una correlación del 0.83-0.94 en comparación con la Pletismografía Corporal y esta correlación se mantiene a pesar de que se trate de enfermedades obstructivas, intersticiales e hipertensión pulmonar. (7)

Sin embargo la principal desventaja de la tomografía es la exposición a radiación, en un estudio promedio una persona se expone a 8 - 10 mSv o aproximadamente la cantidad de radiación que una persona recibirá en 3 años. (18)

La pletismografía se ha reconocido en distintas Sociedades como el Gold-Standard para el diagnóstico de restricción pulmonar y se basa en la ley de Boyle-Mariotte: a temperatura constante, el volumen de un gas es inversamente proporcional a su presión. En el caso de la pletismografía corporal se usa una cabina hermética con un volumen conocido en donde el paciente respira a través de una boquilla y se mide la presión de la boca y la presión dentro de la cabina y se calcula la TLC y la FRC. Una de las desventajas de la pletismografía corporal es que puede sobreestimar la TLC en pacientes con patología obstructiva. (19)

La medición de la TLC por dilución de gases (helio) por respiración única cuenta con la desventaja que depende del equilibrio de gases, el cual no ocurre en enfermedades obstructivas por lo que se pueden obtener una TLC menor, por lo que se puede sobrediagnosticar enfermedades restrictivas, sin embargo en la última actualización del 2017 de la ATS y ERS se estableció que se debe realizar una espiración completa y con esto se logra obtener resultados más precisos y similares a la pletismografía corporal. Debido a lo anterior el método de elección es la Pletismografía Corporal. (19,20).

Para confirmar restricción pulmonar se necesita obtener un valor de TLC por debajo del percentil 5 de la ecuación de referencia (<80%) (21,22).

La espirometría en caso de tener un FVC normal tiene un Valor Predictivo Negativo del 95.75% - 97.6% para tener un TLC disminuido. Así mismo una espirometría con una relación FEV1/FVC normal y un FVC por debajo del LLN tiene un Valor Predictivo Positivo del 58% - 64.4% para una TLC disminuida. (21)

Este porcentaje 58-64.4% puede explicarse por distintos motivos. El más común de ellos son pacientes con obstrucción grave que presentan atrapamiento aéreo como es el caso de pacientes con asma, EPOC (21). Otra causa es una técnica errónea al realizar la espirometría.

Al realizar una espirometría se debe de realizar con una técnica correcta, de lo contrario se pueden cometer errores de interpretación y obtener valores distintos a los reales.

Se debe iniciar con una inspiración máxima, en caso de realizar una inspiración lenta o de hacer una pausa de 4-6 segundos en TLC se puede obtener valores reducidos en PEF y FEV1. Se debe realizar una espiración máxima explosiva, en caso contrario se puede obtener un valor de FVC incorrecto, cabe destacar que los pacientes jóvenes tiene un nivel elevado de retroceso elástico por lo que ellos van a llegar a la meseta antes de los 6 seg y es importante diferenciar esto de una terminación temprana. Los pacientes con alguna patología pulmonar restrictiva no podrán mantener una meseta espiratoria de 1 segundo (un cambio menor a 0.025 L). Así mismo se debe de vigilar la presencia de artefactos como un cierre glótico prematuro el cual tendrá como resultado un FVC disminuido.

La prevalencia del patrón restrictivo por espirometría es sumamente heterogéneo y en distintos estudios epidemiológicos se ha visto una prevalencia en Estados Unidos entre el 8% y el 12%, sin embargo en países como Filipinas y la India se ha visto una prevalencia

de hasta el 60%, esta heterogeneidad se asocia a la pobreza y al ingreso per cápita de cada país. (2)

La importancia de reconocer el PRE es debido a que se ha visto asociado con un aumento de la prevalencia del Síndrome Metabólico, diabetes mellitus, aumento de la mortalidad, aumento de eventos cardiovasculares, hipertensión así como un aumento de los síntomas respiratorios como disnea. Hasta un 34.5% de los pacientes con este patrón refieren tener síntomas respiratorios así como una limitación funcional lo que conlleva una disminución de su calidad de vida. (2)

En el estudio que realizó Stefano Guerra et al. describió que hay distintos patrones espirométricos los cuales los dividió en: Normales, recurrentes restrictivos, inconsistentes restrictivos, recurrentes obstructivos, inconsistentes obstructivos y mixtos y durante su seguimiento se asoció a una mayor mortalidad por todas las causas (Causas cardiovasculares, cáncer, EPOC, evento cerebro vascular, diabetes), los pacientes con espirometrías recurrentes restrictivas (HR 1.3-2.3 IC 95%), inconsistentes restrictivos (HR 1.4-2.6 IC 95%) y los pacientes con un patrón mixto (HR 1.1 - 1.8 IC 95%). (23)

## **Etiología**

### **Obesidad**

En la actualidad la obesidad es un problema de salud global, estos pacientes presentan múltiples síntomas a nivel respiratorio. Existen dos tipos principales de distribución de grasa corporal, ya sea ginecoide o androide. Esta última se relaciona con un efecto mayor sobre la mecánica pulmonar en comparación con la obesidad ginecoide.

La obesidad ocasiona alteraciones en la mecánica pulmonar, esta se puede explicar por una disminución de la distensibilidad pulmonar y de la pared torácica. Esto explica la sintomatología que presenta este grupo de pacientes como sibilancias, disnea y ortopnea. (24)

La obesidad disminuye la Capacidad Funcional Residual así como el Volumen de Reserva Espiratoria , sin embargo tiene poco efecto en el Volumen Residual así como en la Capacidad Pulmonar Total. (24)

En las pruebas de función respiratoria se puede encontrar una ligera reducción de FEV1 y FVC, sin embargo la relación FEV1/FVC suele mantenerse sin alteraciones (24).

### **Asma**

El asma es una enfermedad crónica en la cual se encuentran cuatro características las cuales son representativas de esta entidad. Dichas características son la inflamación de la vía aérea, la obstrucción reversible de la vía aérea , la hiperreactividad bronquial y la remodelación de la vía aérea. (25) Los múltiples estudios de volúmenes pulmonares en asma han demostrado que hay un aumento del Volumen Residual, de la Capacidad Funcional Residual y de la Capacidad Pulmonar Total, todo esto debido al cierre distal de la vía aérea que produce atrapamiento aéreo. (26) Este atrapamiento aéreo tiene como resultado una disminución del FVC en la espirometría.

En el asma los eosinófilos juegan un papel muy importante ya que estos son los encargados de suprimir la respuesta TH1, pero no la TH2, así como reclutar células para su diferenciación a TH2 y la producción de cifras elevadas de IL-4 e IL-6. (25)

En el estudio realizado por Stefano y colaboradores el cual se llevó a cabo en Tucson e incluyó a 249 participantes con una espirometría sugestiva de restricción y 294

participantes con una espirometría obstructiva; no se encontró asociación entre una espirometría sugestiva de restricción y la presencia de eosinofilia. (23)

### **Enfermedades Intersticiales**

Las enfermedades Intersticiales son un grupo de enfermedades que se caracterizan por presentar afectación del intersticio pulmonar así como de otras estructuras como la vía aérea pequeña, los vasos pulmonares y la pleura. A nivel pulmonar se observa una disminución del tamaño pulmonar así como un aumento de la rigidez pulmonar y un desequilibrio en el intercambio de gases. A nivel histológico se puede observar un engrosamiento de las paredes alveolares con presencia de fibrosis y un reemplazo a nivel alveolar por zonas llenas de colágeno y macrófagos. Estos cambios generan una disminución de los volúmenes pulmonares. Todos los volúmenes pulmonares se ven disminuidos, sin embargo el Volumen Residual suele mantenerse conservado, sin embargo el Volumen Residual suele disminuir por la obliteración alveolar ocasionada por la fibrosis. (27)

En el caso de la mecánica de la pared torácica esta no muestra alteraciones.

La disminución de la FVC, TLC y DLCO se correlaciona de forma directa con el nivel de afección pulmonar y la disminución de FVC >10% y DLCO > 15% en 12 meses se asocia a un mal pronóstico. (27)

### **Enfermedades Neuromusculares**

Las enfermedades neuromusculares son un grupo heterogéneo de enfermedades en las cuales suele existir afectación en alguno de los componentes de la placa neuro-muscular. La gravedad de este grupo de enfermedades es muy variable. Suele asociarse a una

disminución de la FVC así como de la TLC con un Volumen Residual preservado. Las principales complicaciones que este grupo de pacientes tiene son las infecciosas (neumonías) y atelectasias. La mortalidad debido a una neumonía es de hasta el 30%. Debido a esto, este grupo de pacientes se debe de evaluar para identificar qué pacientes son los más susceptibles. En el estudio realizado por C. Dohna-Schwake et al se encontró que los parámetros que mejor predicen una complicación (neumonía, atelectasia) es una disminución de la Capacidad Vital Inspiratoria y el Flujo Pico de tos. En su estudio una Capacidad Vital inspiratoria menor a 1.11 o un Flujo Pico de tos menor a 160 L/min eran un buen predictor para complicaciones infecciones pulmonares. (28)

Esta disminución de los volúmenes pulmonares se puede explicar por la disminución de la distensibilidad pulmonar que ocasiona microatelectasias así como una disminución de la compliancia de la caja torácica por la presencia de anquilosis, escoliosis y disfunción muscular. (29)

## JUSTIFICACIÓN

La presente investigación se enfocara en el Patron Espirometrico Restrictivo, el cual es una entidad poco reconocida y la cual se ha visto en distintos estudios epidemiológicos que se asocia a un aumento de la mortalidad, aumento de la prevalencia del Síndrome Metabólico, diabetes mellitus, aumento de eventos cardiovasculares, hipertensión así como un aumento de los síntomas respiratorios como tos, expectoración, disnea y sibilancias.

Asimismo no se cuenta con estudios en población latina en los cuales se estudie la correlación de una espirometría sugestiva de restricción con una pletismografía corporal con un TLC < 80%, típicamente la probabilidad de la probabilidad de diagnosticar una verdadera enfermedad restrictiva con una espirometría sugestiva de restricción es < 60% sin embargo no se cuenta con estudios en población latina en los cuales se corrobore esta información.

## **PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN**

¿Qué factores clínicos predicen un patrón espirométrico restrictivo corroborado por pletismografía en sujetos mexicanos mayores de 18 años que acuden a un hospital de referencia?

## **HIPÓTESIS**

Los factores clínicos predicen más del 60% de la presencia de un patrón espirométrico restrictivo corroborado por pletismografía en sujetos mexicanos mayores de 18 años que acuden a un hospital de referencia.

## **OBJETIVO GENERAL**

Describir los factores clínicos asociados a un patrón restrictivo corroborado por pletismografía en sujetos mexicanos mayores de 18 años que acuden a un hospital de referencia que cuentan con una espirometría sugestiva de restricción.

## **OBJETIVOS SECUNDARIOS**

- Describir la mortalidad
- Describir exacerbaciones y hospitalizaciones
- Describir uso de esteroide sistémico
- Describir uso de esteroide inhalado
- Describir uso de oxígeno
- Describir sintomatología (disnea, tos, expectoración, sibilancias)
- Describir la presencia o ausencia de eosinofilia
- Analizar el grado de atrapamiento aéreo/restricción con mortalidad y hospitalizaciones

## MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio analítico de tipo transversal, ambispectivo para describir los factores clínicos asociados a un patrón restrictivo corroborado por pletismografía.

Se obtuvo una base de datos del Laboratorio de Fisiología pulmonar del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias Ismael Cosío Villegas (INER) la cual se llevo a cabo durante el periodo del 2014 - 2017 la cual fue aprobada por el comité de bioética del INER con el código C11-16. Esta base de datos consta de 6042 pacientes los cuales cuentan con una espirometría con calidad A según los criterios de ATS/ERS (16) y se seleccionaron a los pacientes con una espirometría sugestiva de restricción pre broncodilatador con una relación FEV1/FVC igual mayor al LIN y una FVC menor al 80% del predicho de acuerdo a las ecuaciones de referencia NHANES III. Se reclutaron a un total de 71 pacientes. Los sujetos debían contar con una pletismografía que cumpliera con los criterios de aceptabilidad y repetibilidad consenso ATS/ERS (16).

Se clasificó como realmente restrictivo (RR) aquellos pacientes con un TLC < 80% del LIN y se descarto restricción pulmonar mediante pletismografía corporal con un valor de TLC mayor al 80% del LIN, catalogando a los pacientes como no restrictivos (NR), esto de acuerdo a la ecuación de referencia GLI (Global Lung Function Initiative).

Posteriormente se realizó una búsqueda en el expediente clínico identificando las siguientes variables: edad, sexo, altura, peso, exposicionales (tabaquismo, tabaquismo pasivo, biomasa, aves, polvos en el trabajo), diagnostico clinico (asma, enfermedad pulmonar intersticial, epoc, vasculitis, bronquiectasias, enfermedades neuromusuclares, hipertension pulmonar, sindrome de apnea obstructiva del sueño), comorbilidades

(hipertension arterial, diabetes mellitus, artritis reumatoide, rinitis alergica, enfermedad por reflujo gastroesofagico), tratamiento basal (uso de oxigeno suplementario, esteroide sistemico, esteroide inhalado) y cifras de eosinofilos basales.

En el año 2022 se contactó por medio de una llamada telefónica a estos pacientes y se aplicó un cuestionario de seguimiento el cual contaba con las siguientes variables: mortalidad, exacerbaciones, uso de oxígeno, tipo de medicamentos utilizados (esteroides orales y esteroides inhalados de mantenimiento), hospitalizaciones, tratamiento así como los síntomas (tos, grado de disnea, expectoración persistente y sibilancias) que presentaban dichos pacientes.

### **CRITERIOS DE SELECCIÓN**

Se aplicaron los siguientes criterios de inclusión y exclusión para delimitar a la población a estudiar.

### **CRITERIOS DE INCLUSIÓN:**

- Mayores de 18 años que contarán con una espirometría sugestiva de restricción con una relación FEV1/FVC igual o mayor al LIN y una FVC menor al 80% del predicho.

- Contar con estudio de pletismografía que cumpliera con calidad grado A.
- Contar con expediente clínico en INER.

## **CRITERIOS DE EXCLUSIÓN**

- Estudio de espirometría y pletismografía con mala técnica y mala calidad.

## **ANÁLISIS ESTADÍSTICO**

Con la información recabada se realizó una base de datos, la cual permitirá realizar el procesamiento de la información.

Se realizó una regresión logística para valorar las variables que pudieran estar asociadas a un patrón restrictivo confirmado por pletismografía (ajustado por edad, sexo, uso de esteroide sistémico, uso de oxígeno).

## **TAMAÑO DE MUESTRA**

Muestreo no probabilístico, por conveniencia.

## **PROCEDIMIENTOS REALIZADOS PARA ESTUDIO.**

Se obtuvo la base de datos de espirometrías y pletismografías en el programa Excel, el cual fue transformado a formato Stata/SE V 13.1 para su análisis.

El resto de las variables que fueron obtenidas por médico del expediente clínico electrónico y por medio de una llamada telefónica, también fueron capturadas en Excel y transformado a formato Stata/SE V 13.1.

## DEFINICIÓN DE LAS VARIABLES

Variables			
Nombre	Tipo de variable	Definición	Valores límites
Edad	Cuantitativa discreta	Tiempo de vida contado a partir desde su nacimiento.	18 - 100 años.
Sexo	Cualitativa nominal dicotómica	Condición orgánica que distingue a los hombres de las mujeres.	0: mujer, 1: hombre
Altura	Cuantitativa continua	Dimensión vertical del cuerpo en su posición erguida.	90 - 200 cm
Peso	Cuantitativa discreta	Cantidad de masa que alberga en el cuerpo una persona medido.	20 - 150 kg
Índice de masa corporal	Cuantitativa continua	Medida que relaciona el peso y la estatura del cuerpo humano.	14-40 kg/m <sup>2</sup>
Tabaquismo	Cualitativa nominal dicotómica	Consumo positivo o negativo de tabaco.	0: negativo, 1: positivo
Biomasa	Cualitativa nominal dicotómica	Exposición a humo de leña.	0: negativo, 1: positivo
Consumo de tabaco paquetes/año	Cuantitativa continua	Número de cigarrillos fumados al día entre la cantidad de años que fumo, entre 20.	0 - 20 paq/año
Tabaquismo pasivo	Cualitativa nominal dicotómica	Exposición pasiva a humo de tabaco .	0: negativo, 1: positivo
Aves	Cualitativa nominal dicotómica	Exposición a aves dentro del hogar.	0: negativo, 1: positivo
Polvos en trabajo	Cualitativa nominal dicotómica	Exposición a polvos durante la vida laboral del individuo.	0: negativo, 1: positivo
Asma	Cualitativa nominal dicotómica	Enfermedad caracterizada por hiperreactividad bronquial con broncoconstricción en respuesta a distintos estímulos.	0: negativo, 1: positivo
Enfermedad pulmonar intersticial	Cualitativa nominal dicotómica	Grupo de enfermedades pulmonares en las cuales hay afectación del intersticio pulmonar.	0: negativo, 1: positivo
Enfermedad pulmonar obstructiva crónica	Cualitativa nominal dicotómica	Enfermedad pulmonar con limitación del flujo aéreo y anomalías alveolares causadas por una exposición a partículas o gases dañinos.	0: negativo, 1: positivo
Hipertensión pulmonar	Cualitativa nominal	Aumento de la presión arterial	0: negativo, 1: positivo

	dicotómica	que afecta a las arterias de los pulmones y al lado derecho del corazón.	
Síndrome de apnea obstructiva del sueño	Cualitativa nominal dicotómica	Enfermedad caracterizada por apneas obstructivas e hipopneas causados por un colapso de la vía aérea durante el sueño.	0: negativo, 1: positivo
Vasculitis	Cualitativa nominal dicotómica	Presencia de inflamación en las paredes de los vasos sanguíneos con la presencia de daño a las estructuras subyacentes.	0: negativo, 1: positivo
Bronquiectasias	Cualitativa nominal dicotómica	Dilatación anormal e irreversible del árbol bronquial.	0: negativo, 1: positivo
Enfermedades neuromusculares	Cualitativa nominal dicotómica	Grupo de enfermedades que afectan a la musculatura y al sistema nervioso y como consecuencia presentan pérdida de fuerza muscular.	0: negativo, 1: positivo
Hipertensión arterial	Cualitativa nominal dicotómica	Elevación de la presión arterial sistólica > 130 mmHg o diastólica > 80 mmHg.	0: negativo, 1: positivo
Diabetes mellitus	Cualitativa nominal dicotómica	Enfermedad que cursa con la alteración del metabolismo de los carbohidratos y la presencia de hiperglucemia.	0: negativo, 1: positivo
Obesidad	Cualitativa nominal dicotómica	Presencia de un IMC > 30 kg/m <sup>2</sup> .	0: negativo, 1: positivo
Artritis reumatoide	Cualitativa nominal dicotómica	Enfermedad que cursa con inflamación simétrica, poliartritis periférica de causa desconocida.	0: negativo, 1: positivo
Rinitis alérgica	Cualitativa nominal dicotómica	Enfermedad caracterizada por estornudos paroxísticos, rinorrea, obstrucción nasal y acompañada de prurito ocular, nasal y paladar.	0: negativo, 1: positivo
Enfermedad por reflujo gastroesofágico	Cualitativa nominal dicotómica	Enfermedad que presenta reflujo del contenido gástrico hacia el esofago y presenta síntomas como pirosis, disfagia y regurgitación.	0: negativo, 1: positivo
Oxígeno basal	Cualitativa nominal dicotómica	Uso de oxígeno al inicio del seguimiento.	0: negativo, 1: positivo
Esteroides sistémicos basales	Cualitativa nominal dicotómica	Uso de esteroide sistémico al inicio del seguimiento.	0: negativo, 1: positivo
Eosinófilos	Cuantitativa continua	Número absoluto de eosinófilos en sangre periférica.	0 - 1.5 10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup>

FEV1	Cuantitativa continua	Volumen espiratorio forzado en el primer segundo	0.1 - 4 lts
FVC	Cuantitativa continua	Máximo volumen de aire espirado con el máximo esfuerzo posible, partiendo de una inspiración máxima.	0.1 - 5 lts
FEV1/FVC	Cuantitativa continua	Proporción de FVC que se expulsa durante el primer segundo de la maniobra de espiración forzada.	50 - 99%
TLC	Cuantitativa continua	Es el mayor volumen de aire contenido en los pulmones después de una inspiración máxima siendo la suma de los cuatro volúmenes pulmonares.	0.1 - 8 lts
RV	Cuantitativa continua	Es el volumen de aire remanente en los pulmones después de una exhalación máxima.	0.1 - 7 lts
RV/TLC	Cuantitativa continua	Es la relación entre el volumen residual y la capacidad pulmonar total.	0.1 - 170%
IC	Cuantitativa continua	El mayor volumen de aire que se puede inspirar desde un nivel previo de FRC.	0.1 - 4%
DLCO	Cuantitativa continua	Difusión pulmonar de monóxido de carbono y evalúa la transferencia de oxígeno desde el espacio alveolar hasta la hemoglobina de los eritrocitos contenidos en los capilares pulmonares.	20 - 150
Muerte	Cualitativa nominal dicotómica	Proceso irreversible que resulta del cese de la homeostasis en un ser vivo.	0: negativo, 1: positivo
Hospitalización/exacerbación	Cualitativa nominal dicotómica	Aumento de la gravedad de un síntoma o de una enfermedad que amerite su ingreso a hospitalización.	0: negativo, 1: positivo
Esteroides sistémicos	Cualitativa nominal dicotómica	Uso de esteroide sistémico al final del seguimiento.	0: negativo, 1: positivo
Uso de oxígeno	Cualitativa nominal dicotómica	Uso de oxígeno al final del seguimiento.	0: negativo, 1: positivo
Disnea >mMRC 2	Cualitativa nominal dicotómica	Presencia de falta de aire que le impida mantener el paso de otras personas de la misma edad caminando en llano o tener que parar a descansar al andar en llano a su propio paso.	0: negativo, 1: positivo

Tos y expectoración	Cualitativa nominal dicotómica	Presencia de tos y expectoración al final del seguimiento.	0: negativo, 1: positivo
---------------------	--------------------------------	------------------------------------------------------------	--------------------------

## CONSIDERACIONES ÉTICAS

El tipo de riesgo deberá ser considerado de acuerdo a lo establecido en el Art. 17 del reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud:

- **Investigación sin riesgo**

Solo se realizó búsqueda en el expediente clínico electrónico y contacto telefónico, sin realizar alguna otra intervención.

## RESULTADOS

De la base de datos obtenida en el periodo 2014-2017 del laboratorio de fisiología pulmonar del INER la cual consta de 6042 sujetos, se encontraron a 71 sujetos con una espirometría sugestiva de restricción en la prueba post broncodilatador, así mismo estos 71 sujetos cuentan con una pletismografía corporal con adecuada calidad. Por lo que se analizaron a un total de 71 sujetos que cumplieron los criterios de selección.

Encontrándose las siguientes características.

### Características de los pacientes

En la **tabla 1** se describen las características de los sujetos estudiados; en los cuales se confirmó restricción pulmonar, el sexo predominante corresponde a mujeres en un 86% con una edad mediana de 61 años. El 43% de los sujetos restrictivos cuentan con antecedente de tabaquismo positivo y solo el 11% con exposición positiva a biomasa; otras exposiciones fueron evaluadas, sin diferencias entre los grupos.

Las comorbilidades más frecuentes fueron la obesidad en un 46% , enfermedad por reflujo gastroesofágico en un 37% y la hipertensión arterial sistémica en un 35%.

El diagnóstico clínico más frecuente para el grupo RR enfermedades pulmonares intersticiales en un 80% ( $p < 0.0001$ ) y probabilidad para hipertensión pulmonar en un 40% ( $p = 0.03$ ), en cambio para el grupo NR los diagnósticos más frecuentes fueron asma 36% ( $p < 0.0001$ ) y EPOC 22% ( $p = 0.01$ ).

Así mismo solo 2 sujetos contaban con el diagnóstico de Vasculitis y 2 sujetos contaban con los diagnósticos de bronquiectasias y enfermedad neuromuscular.

Respecto a la presencia de eosinofilia, los sujetos RR contaban con eosinófilos periféricos con una media de 0.3 (0.2-0.3,  $p = 0.13$ ).

Tabla 1. Características generales de la población estudiada.

<b>Variable</b>	<b>Realmente restrictivo n=35 (49%)</b>	<b>No restrictivo n=36 (51%)</b>	<b>p</b>
Edad,años	61 (55-65)	62 (47-70)	0.97
Sexo (m)	86% (30)	67% (24)	0.06
Altura (cm)	151 (148-155)	155 (150-160)	0.06
Peso (Kg)	66 (61-75)	70 (61-80)	0.65
Índice de masa corporal (IMC)	30 (26-33)	28 (25-32)	0.41
<b>Exposicionales n, (%)</b>			
Tabaquismo n, (%)	15 (43)	14 (39)	0.73
Biomasa n, (%)	4 (11)	7 (19)	0.35
Consumo de tabaco paquetes/año	0 (0-4)	0 (0-4)	0.85
Tabaquismo pasivo n, (%)	16 (50)	12 (33)	0.16
Aves n, (%)	10 (32)	12 (33)	0.92
Polvos en trabajo n, (%)	8 (27)	8 (27)	0.67
<b>Diagnóstico clínico n, (%)</b>			
Asma n, (%)	1 (3)	13 (36)	<0.0001
EPID n, (%)	28 (80)	7 (19)	<0.0001

EPOC n, (%)	1 (3)	8 (22)	0.01
Hipertensión pulmonar n, (%)	14 (40)	6 (17)	0.03
SAOS n, (%)	6 (17)	6 (17)	0.9
<b>Comorbilidades n, (%)</b>			
Hipertensión arterial n, (%)	12 (35)	17 (49)	0.26
Diabetes mellitus n, (%)	6 (17)	11 (31)	0.18
Obesidad n, (%)	16 (46)	12 (33)	0.28
Artritis Reumatoide n, (%)	3 (9)	1 (3)	0.29
Rinitis Alérgica n, (%)	2 (6)	10 (29)	0.009
ERGE n, (%)	13 (37)	17 (49)	0.33
Oxígeno basal n, (%)	26 (74)	17 (49)	0.02
Esteroides sistémicos n, (%)	24 (69)	12 (34)	0.004
Esteroides inhalados n, (%)	30 (86)	25 (71)	0.14
Eosinófilos (#10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup> )	0.3 (0.2-0.3)	.1 (.1-.3)	0.13

Variables numéricas, se expresan en mediana, p25 y p75

Variables categóricas en porcentajes

IMC: índice de masa corporal

Obesidad se calculó con un IMC mayor de 30

Enfermedad pulmonar intersticial: corresponde a pacientes con diagnóstico de neumonitis por hipersensibilidad, neumonía intersticial con características autoinmunes, neumonía intersticial asociada a enfermedad del tejido conectivo, fibrosis pulmonar idiopática.

Abreviaturas: EPID, enfermedad pulmonar intersticial difusa; EPOC, enfermedad pulmonar obstructiva crónica; ERGE, enfermedad por reflujo gastroesofágico; SAOS, síndrome de apnea obstructiva del sueño.

Se describen los valores de la espirometría, pletismografía corporal de todos los sujetos

en la **tabla 2**.

El grupo RR contaba con disminución en espirometría de FEV1 pre broncodilatador 58% vs 70% ( $p=0.004$ ) y FVC pre broncodilatador 54% vs 74% ( $p=0.0007$ ). En el grupo de los sujetos NR se encontró que los valores para pletismografía corporal fueron mayores en TLC (4.66 vs 2.82,  $p=0.0001$ ), además de un RV comparativamente menor entre el grupo RR y NR respectivamente (84% vs 142%,  $p=0.0001$ ); la relación RV/TLC no presentó diferencias entre ambos grupos (44% vs 47%  $p=0.69$ ).

45 sujetos contaban con una prueba de DLCO, 23 RR de los sujetos contaban con esta prueba y en el grupo NR 22 sujetos contaban con esta prueba. Los resultados DLCO muestran una disminución en el grupo de sujetos RR en comparación con el grupo NR (47% vs 99%,  $p=0.0001$ ) y un VA igualmente disminuido para el grupo RR (54% vs 86%,  $p=0.0001$ ).

Tabla 2. Valores de espirometría, pletismografía y DLCO.

<b>Variable</b>	<b>Realmente restrictivo</b>	<b>No restrictivo</b>	<b>p</b>
FEV1 pre (%)	58 (42-71)	70 (64-76)	0.004
FEV1 pre (L)	1.32 (0.92-1.66)	1.61 (1.37-2.11)	0.0007
FVC pre (%)	54 (38-67)	74 (65-78)	0.0001
FVC pre (L)	1.51 (1.05-2.08)	2.11 (1.70-2.49)	0.0001
FEV1/FVC pre	86 (81 - 87)	75 (71 - 78)	0.0001
FEV1/FVC post	86 (80 - 89)	77 (75 - 83)	0.007
TLC (L)	2.82 (2.10 - 3.28)	4.66 (4.22 - 5)	0.0001
TLC (%)	64 (47 - 71)	94 (98 - 102)	0.0001
RV (L)	1.17 (1.08 - 1.42)	2.2 (1.78 - 2.51)	0.0001
RV (%)	84 (70 - 97)	142 (117 - 167)	0.0001
RV/TLC (%)	44 (39 - 55)	47( 41 - 52)	0.69
RV/TLC >40 (%)	25 (71%)	28 (78%)	0.53
IC (L)	1.11 (0.67 - 1.51)	1.96 (1.63 - 2.3)	0.0001
DLCO promedio (ml/min/mmHg)	10 (7 - 14)	23 (19 - 27)	0.0001
DLCO (%) predicho	47 (34 - 62)	99 (84 - 116)	0.0001
VA (%)	54 (36 - 63)	86 (75 - 92)	0.0001

En el análisis multivariado se observó una DLCO 80-120% del predicho tuvo una asociación protectora para una restricción confirmada (OR 0.06, IC 0.008-0.52), al igual que el diagnóstico de asma (OR 0.06, IC 0.004 - 0.93); y la EPID tuvo asociación de riesgo para una restricción confirmada (OR de 7.6, IC 1.1 - 50.9)

### **Seguimiento**

Se contactaron un total de 20 sujetos del grupo NR, y a 19 pacientes del grupo RR. Los sujetos NR tuvieron un seguimiento con una mediana de 5.2 años (3.9 - 5.8), para los RR tuvieron un seguimiento con una mediana de 4.9 años (4 - 5.6) (**tabla 3**).

Se registraron 4 fallecimientos del total de sujetos que contestaron, 1 sujeto del grupo de NR (3%) y 3 sujetos (18%) del grupo RR ( $p=0.31$ ). Del tiempo de la primera prueba a la fecha de fallecimiento del grupo de NR fueron 5.2 años y en el grupo RR fue de 3.9 años (media 3.5 - 6.3). En el grupo de RR se perdió la información de 1 sujeto y en el grupo de NR hubo pérdida de información de 3 sujetos en el seguimiento.

50% de los sujetos del grupo RR refirió haber tenido una hospitalización o una exacerbación de la enfermedad de base ( $p=0.02$ ). El 69% de los sujetos RR refirió uso de oxígeno ( $p=0.006$ ). En cuanto a sintomatología, el síntoma predominante fue la disnea hasta en el 83% de los sujetos RR. Los síntomas nocturnos y sibilancias fueron iguales, con una  $p$  para síntomas nocturnos entre grupos de 0.13 y para sibilancias de 0.68.

Se realizó una ST COX, para un modelo no ajustado se obtuvo HR de 2.8 (0.29 - 26.8,  $p=0.37$ ) al ajustar el modelo por edad, uso de oxígeno, esteroide sistémico con un HR 1.94 (0.17 - 22,  $p=0.59$ ).

De los sujetos que sí eran restrictivos, inicialmente 3 usaban oxígeno y en última valoración/llamada 8 sujetos más ya usaban oxígeno, en cambio los sujetos del grupo NR en un inicio 4 sujetos utilizaban oxígeno y en última llamada solo 2 sujetos continuaban usando oxígeno.

Tabla 3. Evaluación de seguimiento a 5 años.

<b>Variable</b>	<b>Realmente restrictivo n=20 (57%)</b>	<b>No restrictivo n=18 (50%)</b>	<b>p</b>
Muerto n, (%)	3 (18)	1 (6)	0.31
Hospitalización/exacerbación n, (%)	8 (50)	2 (12)	0.02
Esteroide sistémico n, (%)	12 (75)	2 (13)	0.001
Uso de oxígeno n, (%)	11 (69)	3 (20)	0.006
<b>Síntomas</b>			
Disnea > mMRC 2 n, (%)	29 (83)	26 (72)	0.28
Tos y expectoración n, (%)	6 (17)	2 (6)	0.12

## DISCUSIÓN

Este es el primer estudio en población Mexicana en el cual se describen los factores clínicos asociados a una espirometría sugestiva de restricción así como la correlación con una restricción pulmonar corroborada por pletismografía en un grupo de sujetos enfermos pulmonares.

El principal hallazgo que predice una restricción pulmonar confirmada es contar con el diagnóstico de enfermedad intersticial pulmonar (OR de 7.6 IC 1.1 - 50.9), sin embargo el intervalo de confianza es muy amplio; por lo que es más impreciso y esto se puede explicar por nuestro tamaño de muestra la cual es reducida.

De acuerdo a Thierry Chinet *et al* (30) encontró una TLC (% predicho) media de 75.7 (40-127) en pacientes con diagnóstico de enfermedad intersticial y en nuestro caso encontramos un porcentaje de TLC de 64% (47-71)  $p=0.0001$  para los sujetos RR.

En segundo lugar encontramos distintos factores posiblemente protectores como los son contar con una DLCO normal (80-120% del predicho) (OR .06 IC 0.008 - 0.52) y tener el diagnóstico de asma (OR 0.06 IC 0.004 - 0.93), esto puede ser explicado por la frecuente asociación entre una DLCO considerablemente baja por lo tanto ser excluyente de enfermedad intersticial en esta población. A su vez el grupo de sujetos NR contó con un mayor número de pacientes con enfermedades obstructivas, especialmente asma, en estos sujetos la enfermedad de vía aérea pequeña (AVAP) puede ocasionar cierre temprano y un patrón sugerente de restricción por espirometría, manifestando datos de hiperinsuflación pulmonar.

En las características basales de los sujetos, no encontramos diferencias entre comorbilidades entre los dos grupos, solamente hubo diferencia en el caso de uso de

oxígeno basal y uso de esteroide sistémico ( $p= 0.02$  y  $0.004$ ), esta diferencia se debe a la enfermedad de base.

De acuerdo a Joerg Steier *et al* (31) hay múltiples comorbilidades y enfermedades pulmonares que causan una disminución de FVC pero no causa una disminución de TLC, así es el caso de la obesidad, desnutrición y asma que debido a la incapacidad de exhalar completamente, no logran llegar a volumen de reserva espiratoria la cual disminuye la FVC pero no la TLC.

Respecto a la probabilidad de que una espirometría con un patrón sugestivo de restricción corresponda a una verdadera restricción pulmonar, Shawn D *et al* (21) encontró que una espirometría con una relación FEV1/FVC normal y un FVC por debajo del LLN tiene un Valor Predictivo Positivo del 58% - 64.4% para una TLC disminuida. En el grupo de pacientes realmente restrictivos encontramos un Valor Predictivo Positivo del XXXX /// aquellos sujetos en los cuales se comprobó restricción pulmonar, contaban con disminución en espirometría de FEV1 pre broncodilatador 58% vs 70% ( $p=0.004$ ) y FVC pre broncodilatador 54% vs 74% ( $p=0.0007$ ).

Respecto a la eosinofilia periférica Stefano Guerra *et al* (23) encontró que en el grupo de sujetos con un patrón espirométrico sugestivo de restricción el 9.6% de los sujetos contaba con eosinofilia periférica (definiendo eosinofilia periférica como eosinófilos  $>4\%$ ) sin embargo encontramos que los pacientes con restricción pulmonar no contaban con eosinofilia periférica con una media de 0.3 (0.2-0.3)  $p=0.13$ .

En el seguimiento de los sujetos nuestra principal limitación fue que solo se logró contactar al 40% de los sujetos. Respecto a la mortalidad fallecieron 3 sujetos (18%) del grupo RR en comparación al grupo de NR en donde solo falleció 1 sujeto (3%), sin embargo esta diferencia de mortalidad no fue estadísticamente significativa ( $p=0.31$ ) a pesar de que Mark S. Godfrey *et al* (2), S Goya Wannamethee *et al* (7) y Hwa Mu Lee *et al* (8) encontraron un aumento de la mortalidad en este grupo de sujetos. Una posible causa por la cual en este estudio, no se encontrará una diferencia en la mortalidad entre grupos es debido al tamaño de la muestra la cual es muy pequeña.

Otro hallazgo interesante fue el comportamiento del uso de oxígeno. Al inicio del seguimiento 3 sujetos del grupo RR usaban oxígeno y a los 5 años aumentó a un total de 11 sujetos. En cambio en el grupo de NR al inicio 4 sujetos usaban oxígeno y a los 5 años, sólo 3 sujetos continuaban usando oxígeno. Esto es algo que se pudiera explicar debido a la progresión de la enfermedad de base, como por ejemplo los sujetos con diagnóstico de enfermedad pulmonar intersticial.

Mark S. Godfrey *et al* (2) describe que los sujetos con una espirometría sugestiva de restricción tienen un aumento de los síntomas respiratorios así como un mayor riesgo de exacerbaciones e ingresos a hospitalización, en nuestro caso no hubo diferencias significativas en cuanto a síntomas como la disnea, tos y expectoración ( $p= 0.28$  y  $0.12$ ) sin embargo 8 sujetos del grupo RR refirió alguna exacerbación o ingreso a hospitalización en los últimos 5 años en comparación a sólo 2 pacientes del grupo NR ( $p=0.02$ ).

## **LIMITACIONES**

El estudio cuenta con distintas limitaciones, como son las siguientes: el tamaño de muestra es muy pequeño debido a esto, no se puede estar seguro entre la sospecha clínica y los resultados obtenidos.

Durante el seguimiento, solo se logró contactar al 40% de los sujetos, por lo que no es posible saber cómo se encuentra actualmente el resto de los sujetos, por lo que los resultados obtenidos pudieran no ser representativos.

## **FORTALEZAS**

Las principales fortalezas de este estudio, fue que las pruebas de función pulmonar como las espirometrías, pletismografías y DLCO fueron realizadas en un centro de fisiología pulmonar con adecuada calidad y esto permite una correcta interpretación de los resultados obtenidos.

## **CONCLUSIONES**

Los factores clínicos que predicen un patrón espirométrico restrictivo corroborado por pletismografía es contar con el diagnóstico de una EPID; los factores protectores fueron contar con una DLCO normal y contar con el diagnóstico de asma.

Asimismo, no se encontró una diferencia en la mortalidad entre ambos grupos, sin embargo los sujetos RR sí presentaron un mayor número de hospitalizaciones y exacerbaciones de su enfermedad de base en comparación al grupo NR.

No se encontró diferencia entre ambos grupos respecto al valor sérico de eosinófilos.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Fragoso, Carlos A. Vaz, et al. "Spirometry, static lung volumes, and diffusing capacity." *Respiratory care*(2017): respcare-05515.
2. Godfrey, Mark S., and Matthew D. Jankowich. "The vital capacity is vital: epidemiology and clinical significance of the restrictive spirometry pattern." *Chest* 149.1 (2016): 238-251.
3. J.B. Soriano, M. Miravittles, F. García-Río, et al. Spirometrically-defined restrictive ventilatory defect: population variability and individual determinants *Prim Care Respir J*, 21 (2) (2012), pp. 187-193
4. B. van den Borst, H.R. Gosker, M.P. Zeegers, A.M. Schols, Pulmonary function in diabetes: a metaanalysis, *Chest*, 138 (2) (2010), pp. 393-406
5. H.M. Lee, S.J. Chung, V.A. Lopez, N.D. Wong Association of FVC and total mortality in US adults with metabolic syndrome and diabetes *Chest*, 136 (1) (2009), pp. 171-176
6. United Nations Children's Fund and World Health Organization Low Birthweight: Country, regional and global estimates, UNICEF, New York, NY (2004), pp. 8-20
7. S.G. Wannamethee, A.G. Shaper, A. Rumley, et al. Lung function and risk of type 2 diabetes and fatal and nonfatal major coronary heart disease events: possible associations with inflammation, *Diabetes Care*, 33 (9) (2010), pp. 1990-1996
8. H.M. Lee, S.J. Chung, V.A. Lopez, N.D. Wong Association of FVC and total mortality in US adults with metabolic syndrome and diabetes *Chest*, 136 (1) (2009), pp. 171-176
9. P. Burney, A. Jithoo, B. Kato, et al. Chronic obstructive pulmonary disease mortality and prevalence: the associations with smoking and poverty—a BOLD analysis, *Thorax*, 69 (5) (2014), pp. 465-473
10. Mannino DM, Davis KJ. Lung function decline and outcomes in an elderly population. *Thorax*. 2006;61(6):472–7.
11. Mannino DM, Ford ES, Redd SC. Obstructive and restrictive lung disease and functional limitation: data from the Third National Health and Nutrition Examination. *J Intern Med*. 2003;254(6):540–7.
12. Mannino DM, Buist AS, Petty TL, Enright PL, Redd SC. Lung function and mortality in the United States: data from the First National Health and Nutrition Examination Survey follow up study. *Thorax*. 2003;58(5):388–93.
13. Mannino DM, Doherty DE, Sonia Buist A. Global Initiative on Obstructive Lung Disease (GOLD) classification of lung disease and mortality: findings from the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Respir Med*. 2006;100(1):115–22.

14. Miller, M. R., Hankinson, J. A. T. S., Brusasco, V., Burgos, F., Casaburi, R., Coates, A., ... & Jensen, R. (2005). Standardisation of spirometry. *European respiratory journal*, 26(2), 319-338.
15. Nonato, N. L., Nascimento, O. A., Padilla, R. P., de Oca, M. M., Talamo, C., Valdivia, G., ... & Jardim, J. R. (2015). Occurrence of respiratory symptoms in persons with restrictive ventilatory impairment compared with persons with chronic obstructive pulmonary disease: The PLATINO study. *Chronic respiratory disease*, 12(3), 264-273.
16. Pellegrino, R., Viegi, G., Brusasco, V., Crapo, R. O., Burgos, F., Casaburi, R. E. A., ... & Wanger, J. (2005). Interpretative strategies for lung function tests. *European respiratory journal*, 26(5), 948-968.
17. Matsumoto, A. J., Bartholmai, B. J., & Wylam, M. E. (2017). Comparison of total lung capacity determined by plethysmography with computed tomographic segmentation using CALIPER. *Journal of thoracic imaging*, 32(2), 101-106.
18. American College of Radiology/Radiological Society of North America. Computed Tomography Dose (CT Dose). June 24, 2015. Accessed at [www.radiologyinfo.org/en/info.cfm?pg=safety-xray#safety-benefits-risks](http://www.radiologyinfo.org/en/info.cfm?pg=safety-xray#safety-benefits-risks) on June 17, 2022.
19. O'Donnell, C. R., Bankier, A. A., Stiebellehner, L., Reilly, J. J., Brown, R., & Loring, S. H. (2010). Comparison of plethysmographic and helium dilution lung volumes: which is best for COPD?. *Chest*, 137(5), 1108-1115.
20. Tantucci, C., Bottone, D., Borghesi, A., Guerini, M., Quadri, F., & Pini, L. (2016). Methods for measuring lung volumes: is there a better one?. *Respiration*, 91(4), 273-280.
21. Aaron, S. D., Dales, R. E., & Cardinal, P. (1999). How accurate is spirometry at predicting restrictive pulmonary impairment?. *Chest*, 115(3), 869-873.
22. Guerrero-Zúñiga, S., Vázquez-García, J. C., Gochicoa-Rangel, L., Cid-Juárez, S., Benítez-Pérez, R., del-Río-Hidalgo, R., & Torre-Bouscoulet, L. (2016). Pletismografía corporal: recomendaciones y procedimiento. *Neumología y cirugía de tórax*, 75(4), 296-307.
23. Guerra, S., Sherrill, D. L., Venker, C., Ceccato, C. M., Halonen, M., & Martinez, F. D. (2010). Morbidity and mortality associated with the restrictive spirometric pattern: a longitudinal study. *Thorax*, 65(6), 499-504.
24. Dixon, A. E., & Peters, U. (2018). The effect of obesity on lung function. *Expert review of respiratory medicine*, 12(9), 755-767.
25. Orihara, K., Dil, N., Anaparti, V., & Moqbel, R. (2010). What's new in asthma pathophysiology and immunopathology?. *Expert Review of Respiratory Medicine*, 4(5), 605-629.

26. Holmes, P. W., Campbell, A. H., & Barter, C. E. (1978). Acute changes of lung volumes and lung mechanics in asthma and in normal subjects. *Thorax*, 33(3), 394-400.
27. Berend, N. (2014). Respiratory disease and respiratory physiology: putting lung function into perspective interstitial lung disease. *Respirology*, 19(7), 952-959.
28. Dohna-Schwake, C., Ragette, R., Teschler, H., Voit, T., & Mellies, U. (2006). Predictors of severe chest infections in pediatric neuromuscular disorders. *Neuromuscular disorders*, 16(5), 325-328.
29. Fauroux, B., & Khirani, S. (2014). Neuromuscular disease and respiratory physiology in children: putting lung function into perspective. *Respirology*, 19(6), 782-791.
30. Chinet, T., Jaubert, F., Dusser, D., Danel, C., Chretien, J., & Huchon, G. J. (1990). Effects of inflammation and fibrosis on pulmonary function in diffuse lung fibrosis. *Thorax*, 45(9), 675-678.
31. Steier, J., Lunt, A., Hart, N., Polkey, M. I., & Moxham, J. (2014). Observational study of the effect of obesity on lung volumes. *Thorax*, 69(8), 752-759.