

DIAGNÓSTICO DE LA EPOC. CONTROVERSIAS

Francisco García Ríos, David Romero Ribate, Raquel Casitas Mateo

RESUMEN

Aunque existe un acuerdo generalizado en los elementos que constituyen la definición de enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), en las últimas décadas han proliferado multitud de criterios diagnósticos.

Para establecer el diagnóstico, se recomienda utilizar la espirometría post-broncodilatador, que atenúa el efecto de la reversibilidad, disminuyendo la prevalencia de EPOC en torno a un 25% con respecto a la espirometría basal. De igual modo, la capacidad vital forzada prácticamente ha desplazado a la capacidad vital lenta como elemento diagnóstico.

En cuanto a la interpretación del cociente FEV_1/FVC , se asume que el criterio fijo de 0,7 favorece el sobrediagnóstico en ancianos y el infradiagnóstico en jóvenes, por lo que, desde un punto de vista teórico, parece más adecuado el análisis en función del límite inferior de la normalidad (LLN). Sin embargo, existen indicios de que los ancianos con un cociente menor de 0,7 pero superior al LLN tienen más mortalidad y sufren más ingresos hospitalarios que aquellos en los que el cociente es mayor de 0,7. En el momento actual, se requiere más información sobre el valor clínico y el pronóstico de ambos criterios.

El cociente FEV_1/FEV_6 constituye una alternativa válida al FEV_1/FVC , especialmente en el ámbito de atención primaria. Por último, existen algunas corrientes de opinión que promueven la incorporación de un FEV_1 disminuido o de una historia previa de tabaquismo o exposición ambiental como elementos necesarios para el diagnóstico de EPOC.

Por encima de estas consideraciones, es necesario promover la implantación de la espi-

rometría para reducir el infradiagnóstico de la EPOC.

INTRODUCCIÓN

Aunque la mayoría de las definiciones de la EPOC vigentes en la actualidad comparten elementos conceptuales muy similares, existen algunas diferencias en los criterios utilizados para establecer la definición operativa, que pueden tener cierta relevancia clínica.

El documento de consenso de la *European Respiratory Society* (ERS) y de la *American Thoracic Society* (ATS)⁽¹⁾, establece que la EPOC es una enfermedad prevenible y tratable caracterizada por limitación al flujo aéreo que no resulta completamente reversible. La limitación al flujo aéreo es, generalmente, progresiva y se asocia con una anormal respuesta inflamatoria de los pulmones a partículas nocivas o gases, causada principalmente por el humo del tabaco. Aunque la EPOC afecta a los pulmones, también produce consecuencias sistémicas significativas. La *Global initiative for chronic Obstructive Lung Disease* (GOLD) define la EPOC como una enfermedad prevenible y tratable con algunos significativos efectos extrapulmonares que pueden contribuir a la gravedad en pacientes individuales. Su componente pulmonar se caracteriza por obstrucción al flujo aéreo que no es completamente reversible. La limitación al flujo aéreo es, habitualmente, progresiva y asociada con una anormal respuesta inflamatoria de los pulmones a gases o partículas nocivas⁽²⁾. Por último, en la recomendación de la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR) y de la Asociación Latinoamericana del Tórax (ALAT), se establece que la EPOC se caracteriza por la

presencia de obstrucción crónica y poco reversible al flujo aéreo, que se asocia a una reacción inflamatoria anómala, principalmente frente al humo del tabaco⁽³⁾.

A partir de los enunciados anteriores, se evidencia que el concepto de EPOC es sólido y consistente entre todas las normativas. Sin embargo, también resulta llamativa la falta de concreción de las mismas. De hecho, únicamente en la definición propuesta por SEPAR/ALAT se añade que la obstrucción al flujo aéreo se define por la espirometría cuando el cociente volumen espiratorio forzado en el primer segundo/capacidad vital forzada (FEV_1/FVC) tras broncodilatación es menor de 0,7 (o se encuentra por debajo del límite inferior de la normalidad en personas mayores de 60 años)⁽³⁾. Aunque sorprende la utilización de dos criterios diferentes, no es más que un reflejo de la variabilidad que presentan las definiciones operativas de EPOC.

Una breve revisión de su evolución histórica permite comprender la magnitud del problema. En 1987, la ATS establecía como criterio diagnóstico de obstrucción la existencia de un cociente FEV_1/FVC menor de 0,75⁽⁴⁾. En 1995, la ERS consideraba EPOC un cociente FEV_1 /capacidad vital lenta (VC) menor del 88% del predicho en varones y menor del 89% del predicho en mujeres⁽⁵⁾. En 1997, la *British Thoracic Society* (BTS) definió la obstrucción como un cociente FEV_1/FVC menor de 0,7 asociado a un FEV_1 inferior al 80% del predicho⁽⁶⁾. Este criterio fue asumido siete años después por la guía *National Institute for Health and Clinical Excellence* (NICE)⁽⁷⁾. En 2000, el *National Lung Health Education Program* (NLHEP) de Estados Unidos considera que existe obstrucción cuando tanto el cociente FEV_1/FVC (o el FEV_1/FEV_6) como el FEV_1 son inferiores a su límite inferior de la normalidad (LLN)⁽⁸⁾. En 2004, el consenso sobre EPOC de la ERS/ATS mantiene, como criterio diagnóstico, un FEV_1/FVC postbroncodilatador $< 0,7$ ⁽¹⁾, mientras que al año siguiente, el documento de interpretación espirométrica de ambas sociedades considera obstrucción un cociente

$FEV_1/VC < LLN$ ⁽⁹⁾. Frente a todo ello, en sus distintas actualizaciones hasta la fecha, la GOLD mantiene como criterio diagnóstico de EPOC un FEV_1/FVC post-broncodilatador $< 0,7$ ⁽²⁾.

La falta de concordancia en los criterios diagnósticos va más allá de una mera discrepancia académica, y puede tener trascendencia clínica y epidemiológica. En una muestra poblacional de un estudio realizado en la zona norte de Italia que incluyó a 1.727 sujetos mayores de 25 años, Viegi y cols.⁽¹⁰⁾ describieron que la prevalencia de EPOC entre los sujetos de 25-45 años era del 10,8% cuando se aplicaban los criterios ERS-1995, del 9,9% cuando se empleaba el criterio fijo de 0,7 y del 27% al utilizar el criterio ATS-1987. Estas diferencias resultaban todavía mucho más acusadas en el grupo de mayores de 45 años (12,2, 28,8 y 57%, respectivamente) y se mantenían después de estratificar por hábito tabáquico y presencia o ausencia de síntomas respiratorios⁽¹⁰⁾. La alta prevalencia originada por el criterio fijo plantea un riesgo de sobrediagnóstico, que fue destacado por Hardie y cols.⁽¹¹⁾ al comprobar en 71 noruegos mayores de 70 años, nunca fumadores, asintomáticos y sin evidencia de enfermedad respiratoria ni cardiovascular alguna, que un 35% tenían un $FEV_1/FVC < 0,7$. En los mayores de 80 años, el porcentaje ascendía al 50%⁽¹¹⁾. Esta circunstancia fue confirmada por Celli y cols.⁽¹²⁾ en una muestra poblacional del *Third National Health and Nutrition Examination Survey* (NAH-NES-III). Comprobaron que, con respecto a otros criterios, el punto de corte fijo de 0,7 determina una mayor prevalencia de EPOC, que resulta un 200% superior a partir de los 50 años⁽¹²⁾. Aun resultando muy destacable esta información, es necesario considerar que los estudios mencionados no utilizan la espirometría post-broncodilatador, por lo que podrían resultar no completamente extrapolables a la definición vigente en la actualidad.

A continuación, se revisan algunos aspectos de la definición operativa de EPOC sobre los que todavía existe discusión en torno a su idoneidad.

¿VALORES PRE- O POST-BRONCODILADOR?

En las distintas definiciones de EPOC que se han mencionado anteriormente, se destaca el carácter irreversible de la obstrucción al flujo aéreo. Teniendo en cuenta esta circunstancia, se ha considerado que los valores espirométricos post-broncodilatador discriminan mejor asma completamente reversible de EPOC parcialmente reversible, por lo que reducen las posibilidades de mala clasificación.

Sin embargo, la decisión de utilizar la espirometría basal o post-broncodilatador no resulta completamente banal. Johannessen et al⁽¹³⁾ analizaron las implicaciones de medir la reversibilidad bronquial sobre el diagnóstico de EPOC en una muestra poblacional de 2.235 sujetos de 26-82 años. Comprobaron que la prevalencia de la EPOC disminuye un 27% al utilizar una espirometría post-broncodilatador en lugar de una espirometría basal. Sin embargo la EPOC, definida a partir de los valores post-broncodilatador, mantiene los mismos factores de riesgo, aumentando la importancia de la edad y el tabaquismo⁽¹³⁾.

Por tanto, la utilización de los valores basales pueden originar una notable tasa de falsos positivos. Esto ha sido confirmado por Schermer et al⁽¹⁴⁾, quienes compararon la rentabilidad diagnóstica del cociente FEV₁/FVC pre-broncodilatador frente al post-broncodilatador en 14.056 espirometrías de adultos con obstrucción ventilatoria remitidos por médicos de atención primaria, hallando que alcanzaba un valor predictivo positivo para obstrucción del 74,7%.

Asumida la conveniencia de utilizar los valores espirométricos post-broncodilatador, la siguiente cuestión que se plantea se refiere a los valores de referencia a utilizar. Parece razonable que, en dicho caso, se deberían emplear valores de referencia post-broncodilatador. En esta línea, Johannessen et al⁽¹⁵⁾ proporcionan las primeras ecuaciones de referencia para la espirometría post-broncodilatador que muestran algunos aspectos destacados. La edad disminuye la reversibilidad del FEV₁ y del cociente FEV₁/FVC, pero no afecta

a la respuesta de la FVC a los broncodilatadores. Mientras que en un sujeto normal de 25 años, el FEV₁ aumenta un 3,4% y el cociente FEV₁/FVC un 2,8% después de la inhalación de broncodilatadores, en un anciano de 75 años, ambos parámetros sólo se incrementan en un 1,5%⁽¹⁵⁾. Además, la utilización de ecuaciones de referencia post-broncodilatador podría disminuir la infraestimación de gravedad de la EPOC⁽¹⁵⁾.

En concordancia con los datos anteriores, el estudio PLATINO, que incluyó a 5.183 sujetos mayores de 40 años procedentes de cinco ciudades de Latinoamérica (Sao Paulo, México, Montevideo, Santiago de Chile y Caracas) también mostró que los valores espirométricos post-broncodilatador son un 3% superiores a los valores basales⁽¹⁶⁾.

Además de sus consecuencias sobre la prevalencia de la enfermedad, la utilización de la espirometría post-broncodilatador añade nuevos determinantes a considerar en el diagnóstico, como la clase y dosis del fármaco broncodilatador, el tiempo entre la espirometría basal y el post-broncodilatador, la posibilidad de una técnica de inhalación subóptima o de un insuficiente periodo de lavado para minimizar los efectos residuales de una broncodilatación previa. A su vez, las nuevas recomendaciones de la ATS/ERS aconsejan utilizar 400 mcg de salbutamol en lugar de los 200 mcg que se venían empleando convencionalmente⁽⁹⁾. Pero incluso cabe considerar que, con una pauta de broncodilatación más intensa, que combine agonistas β_2 -adrenérgicos y anticolinérgicos de acción prolongada, todavía se obtiene un mayor grado de broncodilatación⁽¹⁷⁾. De hecho, esta intervención origina una reversibilidad del 53,9% en los 5.756 pacientes con EPOC moderada-muy grave incluidos en el ensayo clínico *Understanding Potential Long-term Impacts on Function with Tiotropium* (UPLIFT)⁽¹⁷⁾.

¿CAPACIDAD VITAL LENTA O FORZADA?

Antes de la realización de la maniobra de capacidad vital forzada, se aconseja efectuar

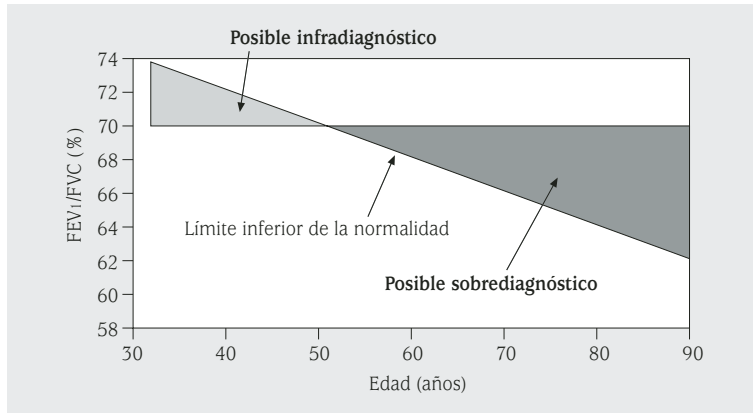


FIGURA 1. Discrepancias diagnósticas entre el criterio fijo de 0,7 y el límite inferior de la normalidad.

una maniobra de capacidad vital inspiratoria, que consiste en una lenta espiración profunda seguida de una inspiración máxima. El volumen de aire inspirado en esta última maniobra desde la situación de volumen residual se denomina capacidad vital inspiratoria lenta (VC) y el emitido en la primera capacidad vital forzada (FVC). Generalmente, la FVC es superior a la VC. Sin embargo, cuando la VC resulta un 10% mayor que la FVC, suele indicar la existencia de atrapamiento aéreo y, cuando la diferencia supera los 1.000 ml, existe evidencia radiológica de atrapamiento aéreo⁽¹⁸⁾. La VC lenta parece resultar menos variable y más reproducible que la FVC. Además, se especula que podría estar más correlacionada con los cambios en la situación clínica⁽¹⁹⁾.

Por este motivo, la relación FEV₁/FVC no siempre resulta equiparable a la relación FEV₁/VC o índice de Tiffeneau. Algunos autores han sugerido que el cociente FEV₁/VC podría discriminar mejor a los pacientes con EPOC leve⁽⁵⁾. En cualquier caso, en la EPOC leve-moderada se obtienen similares valores de FVC y VC. Mientras que, en la EPOC grave, la FVC resulta considerablemente menor que la VC, por la dependencia negativa del esfuerzo y por el atrapamiento aéreo⁽²⁰⁾.

Desde una perspectiva clínica, esta discrepancia parece no resultar excesivamente importante. Así, en una muestra poblacional de 749 sujetos mayores de 40 años, Shirtclif-

fe et al⁽²¹⁾ han identificado que la concordancia entre el cociente FEV₁/FVC post-broncodilatador y el FEV₁/VC post-broncodilatador alcanza un coeficiente *kappa* de 0,89 (intervalo de confianza al 95%: 0,83-0,94).

CRITERIO FIJO O LÍMITE INFERIOR DE LA NORMALIDAD

La dependencia de la edad del cociente FEV₁/FVC ha sido ampliamente demostrada, de tal forma que, a medida que un sujeto sano envejece, su cociente disminuye⁽²²⁾. Este fenómeno plantea un problema cuando se utiliza el criterio fijo de cociente FEV₁/FVC < 0,7 para definir EPOC, puesto que el límite inferior de la normalidad de dicho parámetro puede encontrarse por debajo de 0,7 en ancianos sanos (Fig. 1). De hecho, Swanney et al⁽²³⁾, tras analizar a 40.646 adultos de 17-90 años de bases poblacionales americanas, británicas y alemanas, comprobaron que el límite inferior de la normalidad del cociente FEV₁/FVC desciende por debajo de 0,7 a los 42 años en los hombres y a los 48 en las mujeres.

Ante esta discordancia, se ha recomendado utilizar como criterio diagnóstico un punto de corte fijo diferente según los estratos de edad o, de forma más aceptada, emplear el propio límite inferior de la normalidad (LLN), que ya incorpora una corrección en función de la edad. La determinación del límite inferior de la normalidad se realiza a partir de

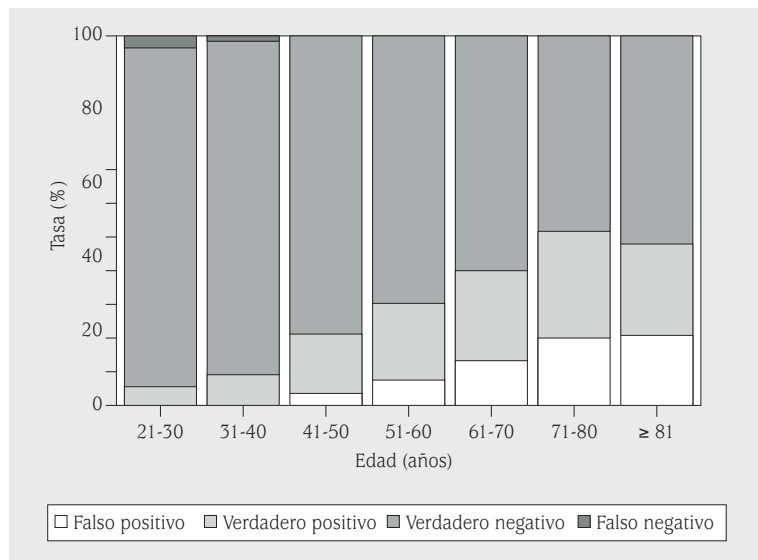


FIGURA 2. Comportamiento de las tasas de errores diagnósticos originados por el criterio fijo en función de la edad. Modificado de Schermer y cols.⁽¹⁴⁾, con permiso.

las ecuaciones de referencia y corresponde al percentil 5 del valor predicho o al valor predicho menos el producto de la desviación estándar de sus residuales por 1,645.

La magnitud de la discordancia entre el criterio fijo y el límite inferior de la normalidad ha sido evaluada por diferentes autores. A modo de ejemplo, baste mencionar el estudio de Roberts et al⁽²⁴⁾, quienes interpretaron 1.503 espirometrías utilizando el criterio fijo de 0,7 y el LLN calculado a partir de las ecuaciones de referencia de Hankinson, Crapo, Knudson y Morris. La discordancia osciló entre el 6,9%, según las ecuaciones de Crapo, y el 7,5%, cuando se emplearon las ecuaciones de Hankinson. Además de permitir cuantificar el nivel de error, este hallazgo pone en evidencia la importancia de la elección de unas ecuaciones de referencia adaptadas a la población a estudiar. Por otra parte, estos autores identifican como factores predictores de una mayor discordancia entre el criterio fijo y el LLN a la edad (resultando del 16% en los sujetos de más de 74 años) y a la talla elevada⁽²⁴⁾.

Aunque su repercusión clínica puede resultar más cuestionable, un error diagnóstico de esta magnitud tiene una notable repercusión en la estimación de la prevalencia de la enferme-

dad. A partir de los valores espirométricos post-broncodilatador de una muestra poblacional de sujetos mayores de 40 años, Shirtcliffe et al⁽²¹⁾ obtuvieron una prevalencia de EPOC del 14,2% (11,0-17,0%) según el criterio fijo, y del 9,0% (6,7-11,3%) según el límite inferior de la normalidad. Como cabe esperar, la tasa de falsos positivos que origina el criterio diagnóstico fijo del 0,7 aumenta con la edad. Schermer y cols.⁽¹⁴⁾ la cuantificaron sobre un conjunto de 14.056 espirometrías de adultos mayores de 21 años remitidos por su médico de atención primaria (Fig. 2). Describieron que la tasa de falsos positivos originada por el criterio fijo en relación al LLN pasa del 8,9% (7,7-10,1%) a los 31-40 años, al 33,2% (31,0-35,4%) a los 61-70 años y al 38,7% (35,7-41,7%) entre los 71-80 años, para resultar del 42,7% (37,3-41,7%) en los sujetos de 81 ó más años⁽¹⁴⁾. En nuestro medio, el estudio EPI-SCAN ha evaluado recientemente la prevalencia de EPOC en una muestra poblacional de 4.274 sujetos de 40-80 años de edad⁽²⁵⁾. Las cifras de prevalencia obtenidas variaron del 10,2% (9,2-11,1%) según el criterio fijo 0,7 hasta el 5,6% (4,9-6,4%) según el LLN obtenido de las ecuaciones de la *European Coal and Steel Community* (ECSC), pasando por el 9,7% (8,7-10,6%) al emplear el LLN obteni-

do de las ecuaciones del *National Health and Nutrition Examination Survey* (NAHNES) y el 5,7 % (4,9-6,4 %) al calcularlo según las ecuaciones de referencia de Roca.

Por tanto, parece evidente que el diagnóstico de EPOC basado en el punto de corte fijo de 0,7 para el cociente FEV_1/FVC origina un importante sobrediagnóstico en ancianos. Aunque algunos autores sugieren que hasta un 60 % de los ancianos pueden tener un cociente FEV_1/FVC menor de 0,7 pero superior a su límite inferior de la normalidad⁽²³⁾, la frecuencia parece ser algo menor. A partir de la base de datos del NHANES, que incluye a 6.906 adultos no fumadores y a 3.497 fumadores, afroamericanos, hispanos y caucásicos, de 20-80 años, Hansen et al⁽²⁶⁾ estimaron que la frecuencia de mala clasificación diagnóstica (falsos positivos) en los ancianos se encontraba en torno al 20 %, resultando más frecuente en hombres. En nuestro ámbito, la frecuencia parece similar. Al analizar la submuestra de pacientes mayores de 65 años reclutados en el estudio EIME ("Encuesta sobre el impacto de la EPOC en la vida diaria de los pacientes")⁽²⁷⁾, se ha obtenido una tasa de falsos positivos del 15,3-34,5 % según las distintas ecuaciones de referencia utilizadas.

Pero, como se muestra en la figura 1, la utilización del criterio fijo del 0,7 también puede originar cierto grado de infradiagnóstico de EPOC en sujetos jóvenes. Este aspecto ha sido evaluado por Cerveri y cols.⁽²⁸⁾ en una muestra de 6.249 sujetos de 20-44 años participantes en el *European Community Respiratory Health Survey*, que fueron evaluados inicialmente en 1991-93 y, después, en 1999-2002. Comprobaron que un 5,1 % de los sujetos de esta edad eran identificados como obstructivos por el LLN pero no por el criterio fijo, lo que casi supone el 50 % de todos los enfermos con un patrón obstructivo^(26,28). Además, y a diferencia de lo que sucede con el sobrediagnóstico en ancianos, el infradiagnóstico en jóvenes resulta más frecuente en las mujeres, seguramente por partir de valores de FEV_1/FVC más elevados, debido al crecimiento disanápico pulmonar, y por

mantener una pendiente de caída similar a la de los varones⁽²⁸⁾.

Sin embargo, no está suficientemente aclarado hasta qué punto contribuye la concurrencia de asma bronquial al infradiagnóstico de obstrucción cuando se emplea el criterio fijo en sujetos jóvenes. De hecho, con respecto al grupo de enfermos obstructivos, los jóvenes infradiagnosticados por el criterio fijo tienen más hiperrespuesta bronquial, unas concentraciones de IgE total y específicas más elevadas y más asma auto-referida, así como un menor porcentaje de consumo de tabaco⁽²⁸⁾. En una población integrada parcialmente por asmáticos menores de 52 años, el criterio fijo de 0,7 no identificaba como obstructivos a un 57 % de varones y a un 77 % de mujeres cuyo cociente FEV_1/FVC se encontraba por debajo del LLN⁽²⁹⁾.

Reconocido el notable impacto epidemiológico de la definición de EPOC basada en el criterio fijo del 0,7 o en el límite inferior de la normalidad, existe menos información sobre las repercusiones pronósticas del criterio diagnóstico empleado. Se ha descrito que el criterio fijo predice mortalidad de sujetos en la edad media de la vida. En una muestra de 15.759 sujetos de 43-63 años, participantes en el estudio *Atherosclerosis Risk in Communities* (ARIC) y seguidos durante 9-11 años, Mannino y cols.⁽³⁰⁾ comprueban que, con respecto a los sujetos normales, aquellos clasificados como GOLD I ($FEV_1/FVC < 0,7$ pero $FEV_1 > 80\%$ predicho) tienen una *hazard ratio* para mortalidad de 1,6 (1,2-2,1) cuando presentan síntomas. Sin embargo, en caso de permanecer asintomáticos, el grupo GOLD I no presenta una mayor mortalidad que los sujetos control (HR ajustada 1,0 [0,8-1,3])⁽³⁰⁾. Estos resultados son concordantes con los hallazgos de Bridevaux et al⁽³¹⁾, quienes refieren que los enfermos GOLD I sólo tienen un mayor deterioro anual de la función pulmonar, un mayor uso de recursos sanitarios y una peor calidad de vida relacionada con la salud que los controles sanos cuando presentan sintomatología.

Por otra parte, recientemente se ha referido que el criterio diagnóstico basado en el LLN

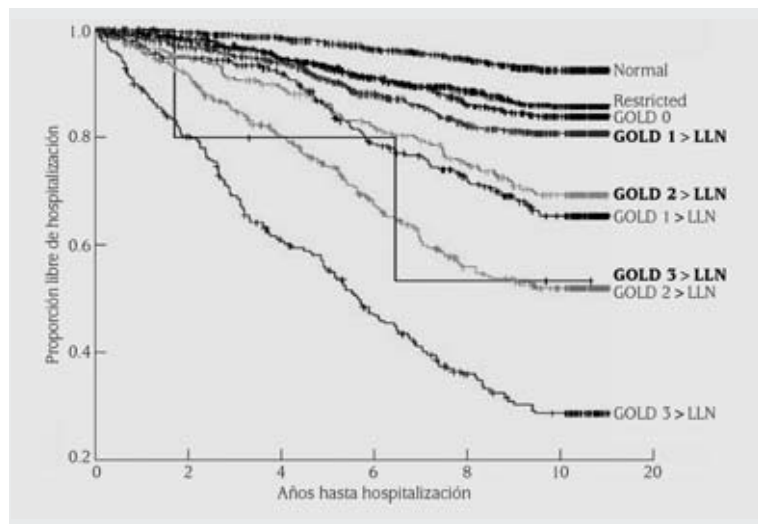


FIGURA 3. Evolución del tiempo libre hasta el primer ingreso en los pacientes mayores de 65 años incluidos en el *Cardiovascular Health Study* en función de la gravedad de su enfermedad (clasificación GOLD) y del límite inferior de la normalidad (LLN). Tomado de Mannino et al.⁽⁵³⁾, con permiso.

del cociente FEV_1/FVC también tiene capacidad para predecir mortalidad. En un grupo de 3.502 americanos caucásicos de 40-80 años seguidos durante 6-12 años, Vaz Fragoso et al.⁽⁵²⁾ comprueban que los sujetos con un cociente menor del LLN tienen una mayor mortalidad (HR: 1,68 [IC95 %: 1,34-2,12]) y desarrollan más frecuentemente síntomas respiratorios (HR: 2,46 [IC95 %: 2,01-3,02]) que los sujetos con un cociente superior al LLN. Además, estos resultados no parecen condicionados por la edad, puesto que los grupos de menores y mayores de 65 años muestran un comportamiento similar⁽⁵²⁾.

Los estudios comparativos de la repercusión pronóstica de ambos criterios son más escasos. Mannino et al.⁽⁵³⁾ monitorizaron durante 11 años la evolución de una cohorte de 4.965 sujetos mayores de 65 años, participantes en el *Cardiovascular Health Study* (Fig. 3). Comprobaron que los ancianos con un cociente $FEV_1/FVC < 0,7$ pero mayor del LLN tenían más mortalidad (HR ajustada: 1,3 [IC95 % 1,1-1,5]) e ingresos hospitalarios relacionados con la EPOC (HR ajustada: 2,6 [IC95 %: 2,0-3,3]) que los ancianos asintomáticos con función pulmonar normal.

En jóvenes, los resultados son más contradictorios. Cerveri y cols.⁽²⁸⁾ describen que

los sujetos menores de 44 años que tienen un $FEV_1/FVC > 0,7$ pero menor del LLN tienen un mayor riesgo de desarrollar EPOC y realizan un mayor consumo de recursos sanitarios (fármacos, visitas a urgencias u hospitalizaciones) por problemas respiratorios que los jóvenes con un $FEV_1/FVC > LLN$. Sin embargo, en un reciente estudio se ha comprobado que el deterioro anual de la función pulmonar y el número de hospitalizaciones de un grupo de fumadores sintomáticos de 20-44 años sin asma, no difiere según se clasifiquen por el criterio fijo 0,7 o el LLN del FEV_1/FVC ⁽⁵⁴⁾. Parece que el criterio fijo tiene más especificidad pronóstica pero menos sensibilidad, por lo que ambos criterios diagnósticos se asocian con similares desenlaces clínicos a largo plazo y ninguno muestra capacidad de predicción en no fumadores o en sujetos asintomáticos⁽⁵⁴⁾.

Ante la falta de argumentos más definitivos, la disputa actual entre el criterio fijo y el límite inferior de la normalidad se basa, fundamentalmente, en las opiniones de expertos. A favor del criterio fijo, se destaca su simplicidad y que el sobrediagnóstico que pueda originar compensaría el infradiagnóstico real de la EPOC. Además, se considera que el posible error de sobreestimación producido en ancianos no originará realmente una indicación de

tratamiento. Como en estos pacientes (GOLD I) sólo se recomiendan broncodilatadores de acción corta a demanda, si están asintomáticos no los utilizarán. También se destaca que el criterio fijo puede evitar sesgos y variabilidad en la elección de ecuaciones de referencia y que tiene capacidad pronóstica, puesto que identifica a un subgrupo de ancianos con mayor mortalidad e ingresos hospitalarios⁽⁵⁵⁾.

El grupo de opinión que defiende la utilización del límite inferior de la normalidad destaca que es indiscutible que el criterio fijo induce un error diagnóstico, que puede originar sobretreatmento en ancianos e infratreatmento en jóvenes y que no refleja adecuadamente la gravedad de la enfermedad. Además, resaltan que ambos criterios no excluyen obstrucción ya que, si existe un incremento del volumen residual por atrapamiento aéreo, puede disminuir la FVC y, en consecuencia, el cociente FEV_1/FVC estará falsamente elevado, reflejando un patrón restrictivo. Frente a la pretendida complejidad de la determinación del LLN, es evidente que el *software* con el que cuentan actualmente todos los espirómetros permite su cálculo instantáneo y que la necesidad de los valores de referencia se mantiene, en cualquier caso, para la clasificación de gravedad^(56,57).

Pese al enconamiento de las posiciones a favor de un criterio diagnóstico u otro, parece necesario disponer de más información sobre su repercusión clínica y pronóstica para establecer una postura definitiva.

EL COCIENTE FEV_1/FEV_6 COMO ALTERNATIVA AL FEV_1/FVC

Desde hace varios años, se ha destacado que la utilización del volumen espiratorio forzado a los seis segundos (FEV_6) como alternativa a la FVC, proporciona diversas ventajas técnicas. Disminuye la variabilidad de la maniobra de espiración forzada, puesto que el FEV_6 se mide en el mismo momento en todos los sujetos y no depende del esfuerzo realizado en la finalización de la maniobra. No precisa, por tanto, un estricto control de aceptabilidad de la finalización de la espiración forzada, siem-

pre y cuando alcance los seis segundos, y resulta mejor tolerada por los pacientes. Además, precisa menores requerimientos de *hardware* de los espirómetros (memoria, capacidad de análisis, etc.), lo que les confiere una mayor portabilidad. Sin embargo, también es necesario destacar que hasta el momento se dispone de pocas ecuaciones de referencia que incluyan el FEV_6 y el cociente FEV_1/FEV_6 .

No obstante, este parámetro ha mostrado su capacidad para predecir el declinar de la función pulmonar en adultos fumadores. En un grupo de 2.827 fumadores de 35-60 años reclutados en EE.UU. y Canadá por el *Lung Health Study* que continuaron fumando tras cinco años de seguimiento, el grado de obstrucción evaluado por el cociente FEV_1/FEV_6 resultó ser un predictor independiente del deterioro anual del FEV_1 , además de la edad, género, cigarrillos/día, educación e hiperrespuesta bronquial⁽⁵⁸⁾. Amparándose en estos datos y en sus ventajas técnicas, el *National Lung Health Education Program* de la administración norteamericana recomienda el uso del FEV_1/FEV_6 para la detección de EPOC en el ámbito de la Atención Primaria⁽⁵⁹⁾.

La mayor portabilidad de los equipos que registran el FEV_6 se ha reforzado por la elevada concordancia alcanzada entre la determinación del FEV_6 en el puesto de trabajo y la FVC⁽⁴⁰⁾. Diversos estudios han evaluado la capacidad diagnóstica del cociente FEV_1/FEV_6 como alternativa al FEV_1/FVC . Sobre un total de 11.676 espirometrías realizadas en un laboratorio de función pulmonar a pacientes de 20 a 80 años, Vandevoorde et al⁽⁴¹⁾ comprueban que el FEV_1/FEV_6 alcanza un 94% de sensibilidad, un 93% de especificidad, un valor predictivo positivo del 89,8% y un valor predictivo negativo del 96,0% para la identificación de obstrucción, definida por un cociente $FEV_1/FVC < LLN$. Aunque el comportamiento resultó similar en ambos sexos, la elevada prevalencia de obstrucción alcanzada en este estudio (39,5%) pone de manifiesto que se trata de una muestra seleccionada, por lo que sus resultados pueden no ser extrapolables a la población general.

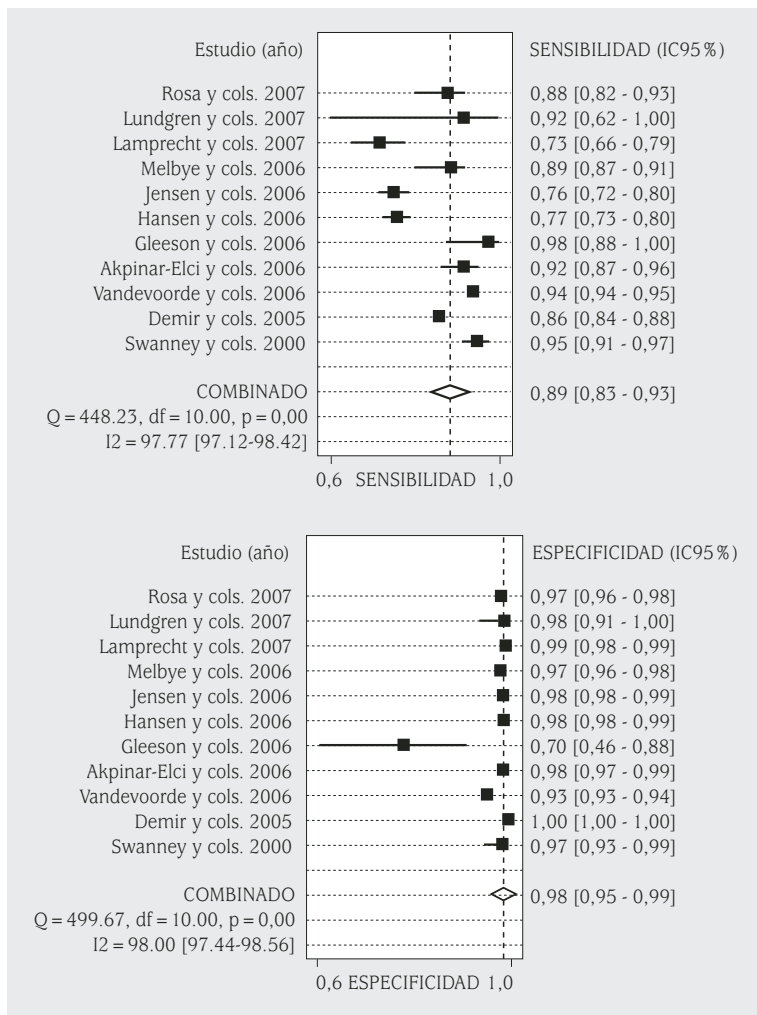


FIGURA 4. Resultados del metaanálisis de valoración del cociente FEV₁/FEV₆ como alternativa al FEV₁/FVC para el diagnóstico de EPOC. Modificado de Jing y cols.⁽⁴³⁾, con permiso.

Lamprecht y cols.⁽⁴²⁾ evaluaron su rentabilidad diagnóstica en una muestra poblacional de 1.349 adultos participantes en el estudio *Burden of Obstructive Lung Disease* (BOLD), con una prevalencia de EPOC del 15,8%. Con respecto al FEV₁/FVC, el cociente FEV₁/FEV₆ alcanzaba una sensibilidad del 72,9% y una especificidad del 98,8%. Existían discordancias en la clasificación hasta en un 5,3% de los sujetos, un 19% de las cuales correspondían a falsos positivos y un 81% a falsos negativos inducidos por el FEV₁/FEV₆⁽⁴²⁾. Sin embargo, estos autores comprobaron que la rentabilidad diagnóstica del cociente FEV₁/FEV₆ resultaba mucho mayor en

la identificación de EPOC moderada-muy grave, alcanzando una sensibilidad del 98%⁽⁴²⁾.

Un reciente metaanálisis, proporciona una visión integrada de los estudios que han analizado la rentabilidad diagnóstica de los dos cocientes⁽⁴³⁾. A partir de una muestra global de 31.333 participantes (10.171 con obstrucción y 21.162 sin ella), el FEV₁/FEV₆ como alternativa diagnóstica al FEV₁/FVC alcanza una sensibilidad del 89% (IC95%: 83-93%), una especificidad del 98% (IC95%: 95-99%) (Fig. 4), una razón de verosimilitud positiva de 45,46 (IC95%: 18,26-113,21), una razón de verosimilitud negativa de 0,11 (IC95%: 0,08-0,17) y

una *odds ratio* diagnóstica de 396,02 (IC95%: 167,32-937,31)⁽⁴³⁾. Por tanto, el cociente FEV₁/FEV₆ es una alternativa real y válida al FEV₁/FVC.

En el momento actual, existe la posibilidad de utilizar para el cribaje de la EPOC dispositivos portátiles muy sencillos que miden exclusivamente FEV₁ y FEV₁/FEV₆. A modo de ejemplo, el espirómetro COPD-6 ha sido recientemente validado en nuestro medio, alcanzando con respecto a la espirometría convencional una sensibilidad del 83%, una especificidad del 98%, un valor predictivo positivo del 97% y un valor predictivo negativo del 87%⁽⁴⁴⁾.

También en el caso del cociente FEV₁/FEV₆ se reproduce la discusión sobre si utilizar un criterio fijo o el límite inferior de la normalidad. El punto de corte fijo con mayor capacidad para la identificación de obstrucción ha sido establecido en 0,73, alcanzando un coeficiente de concordancia *kappa* de 0,87 con el criterio FEV₁/FVC < 0,7⁽⁴⁵⁾. Sin embargo, el cociente FEV₁/FEV₆ también muestra una dependencia de la edad⁽²²⁾, por lo que podría resultar más adecuada su interpretación en función del límite inferior de la normalidad. En este sentido, es conveniente destacar que, dado que la mayoría de los volúmenes pulmonares resultan dependientes de la edad⁽⁴⁶⁾, la utilización de puntos de corte fijos para diversos índices, como la relación capacidad inspiratoria/capacidad pulmonar total que es predictora de mortalidad⁽⁴⁷⁾, constituye una potencial fuente de error en ancianos.

¿ES NECESARIO AÑADIR UN CRITERIO DE GRAVEDAD (FEV₁ < 80% O < LLN)?

Otro elemento de controversia diagnóstica radica en la caracterización real de la enfermedad. Pese a que el cociente FEV₁/FVC es el parámetro utilizado para definir EPOC, resulta evidente que el verdadero peso real de la enfermedad corresponde a los pacientes con afectación de moderada a muy grave, es decir, aquellos que también tienen un FEV₁ reducido. En definitiva, el impacto de la EPOC leve sobre el desarrollo de síntomas, consumo de

recursos, incapacidad o mortalidad y repercusión socio-sanitaria, resulta limitado. Por dicho motivo, se ha propuesto que una definición "clínica" de la EPOC debería considerar sólo a los enfermos que tienen un FEV₁ disminuido.

Un ejemplo de esta corriente se encuentra en una reciente publicación de Vollmer y cols.⁽⁴⁸⁾ quienes, en la muestra del estudio *Burden of Obstructive Lung Disease* (BOLD), analizan la variabilidad en el diagnóstico de EPOC entre las 14 áreas participantes a nivel mundial y el incremento relacionado con la edad entre los no fumadores. Si bien la interpretación del cociente FEV₁/FVC en función de su LLN disminuye el incremento relacionado con la edad del diagnóstico de EPOC en no fumadores, la incorporación del criterio FEV₁ < 80% predicho o < LLN, reduce todavía más el aumento relacionado con la edad en no fumadores y atenúa la variabilidad entre centros (Fig. 5). En función de estos datos, se destaca que la incorporación de un criterio de FEV₁ disminuido al diagnóstico de EPOC atenúa la prevalencia en sujetos no fumadores, tiene una mayor consistencia geográfica y refleja más adecuadamente la afectación clínica y la indicación de tratamiento de la enfermedad, proporcionando una información más precisa sobre su repercusión⁽⁴⁸⁾.

La definición de la disminución del FEV₁ en función de un porcentaje fijo (80% predicho) o de su límite inferior de la normalidad no parece tan relevante. En el mismo análisis comentado anteriormente del estudio EIME⁽²⁷⁾, la discordancia entre ambos criterios diagnósticos (falsos positivos por FEV₁ < 80% pred. frente a FEV₁ > LLN) sólo fue del 2,8% según las ecuaciones del NAHNES, del 3,3% según las de Roca y del 0% según nuestras propias ecuaciones de referencia para ancianos.

REQUERIMIENTO DE EXPOSICIÓN ADICIONAL

Los criterios diagnósticos basados exclusivamente en parámetros espirométricos originan una alta prevalencia de la EPOC. En

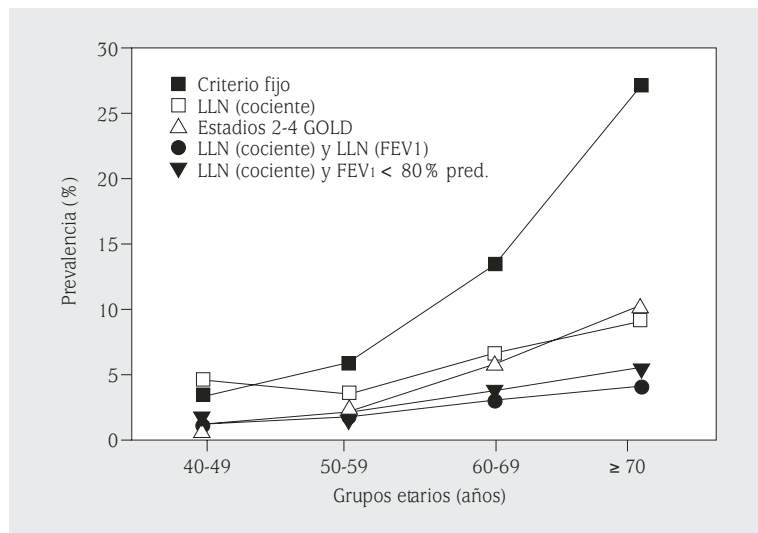


FIGURA 5. Prevalencia de EPOC por grupos etarios, según diversos criterios diagnósticos. Modificado de Vollmer y cols.⁽⁴⁸⁾.

diversas series epidemiológicas, se detecta un 25-45% de pacientes con EPOC que nunca han fumado, especialmente, mujeres⁽⁴⁹⁾. Es obvio que este hallazgo plantea problemas de interpretación clínica y que, al menos parcialmente, la obstrucción fija detectada podría ser debida a asma evolucionada con remodelado de las vías aéreas o incluso a otras causas de obstrucción ventilatoria.

Aunque las definiciones de EPOC vigentes en la actualidad⁽¹⁻³⁾ consideran la exposición a agentes causales, este aspecto no ha sido incluido en los criterios operativos empleados en la mayoría de los estudios epidemiológicos y clínicos. Por ello, y también desde una perspectiva clínica, parece aconsejable la incorporación de algún elemento relacionado con la necesaria exposición a agentes causales, especialmente al tabaco, aunque también a otros factores, como polvos, humos o gases, biomasa o polución doméstica.

Y ENTRE TANTA CONTROVERSIA, ¿REALMENTE ES NECESARIO HACER UNA ESPIROMETRÍA?

Por supuesto. Éste es un aspecto que resulta absolutamente incuestionable y sobre el que es necesario insistir con rotundidad. En

ocasiones, algunas discusiones sobre aspectos concretos de la interpretación funcional, sobre las vías patogénicas de la enfermedad o sobre la evaluación integrada de la EPOC en todas sus facetas, pueden llevar a cuestionar erróneamente la necesidad de realizar una espirometría. Nada más lejos de la realidad. En el momento actual, no es posible diagnosticar a un paciente de EPOC si no se dispone de un registro espirométrico que confirme la existencia de obstrucción.

Como ejemplo, baste mencionar un estudio de Shirtcliffe y cols.⁽²¹⁾ en el que, sobre una muestra poblacional de 749 adultos originarios de Nueva Zelanda, evalúan la concordancia entre el diagnóstico de EPOC basado en la sospecha clínica y su confirmación espirométrica. Frente al cociente FEV₁/FVC postbroncodilatador, el diagnóstico realizado exclusivamente en función de los síntomas alcanzó un coeficiente *kappa* de 0,06 (-0,02-0,13) para el criterio < 0,7 y de 0,09 (0,007-0,18) para el criterio < LLN⁽²¹⁾. Por tanto, las características clínicas no permiten, por sí solas, diagnosticar una EPOC.

En este sentido, es necesario destacar que las controversias mencionadas en este capítulo en relación con el diagnóstico de la EPOC

son una mera anécdota ante el enorme problema de su infradiagnóstico. Un reciente estudio que compara la situación de la EPOC en España utilizando datos de 1997 procedentes del estudio IBERPOC⁽⁵⁰⁾ y de 2007 del EPI-SCAN⁽²⁵⁾, pone de manifiesto que nuestra tasa de infradiagnóstico apenas ha mejorado en este periodo, pasando del 78 al 73 %⁽⁵¹⁾.

En nuestro medio, la implantación de la espirometría para el diagnóstico de la EPOC resulta muy deficiente. Hace unos años, se valoraron los métodos usados por médicos de Atención Primaria y neumólogos para diagnosticar EPOC⁽⁵²⁾. Se encontró un diagnóstico fundado en criterios clínicos y radiológicos en un 38,6% de los pacientes valorados en Atención Primaria y en un 10,2% de los enfermos asistidos en una consulta de neumología. Se verificó un diagnóstico correcto de EPOC en un 26,5% de pacientes de atención primaria y en un 84,8% de pacientes de neumología. La principal justificación de estas diferencias radicaba en la disponibilidad de recursos para realizar espirometrías en los dos niveles asistenciales. Mientras que el 97,8% de las consultas de neumología disponía de un espirómetro, éste sólo existía en un 49,1% de las consultas de Atención Primaria. En consonancia con estos datos, sólo se realizaban controles de calidad de las espirometrías en el 22,1% de los centros de atención primaria analizados y en el 88,6% de las consultas de neumología⁽⁵²⁾.

La falta de utilización de la espirometría en el manejo de la EPOC ya había sido planteada en un estudio previo realizado en el área básica de salud de Barcelona, en el que se comprobó que sólo un 36% de los médicos de familia realizaban o solicitaban un estudio de función pulmonar a los pacientes con sospecha de un trastorno ventilatorio obstructivo⁽⁵³⁾. Sin embargo, este problema no afecta sólo al ámbito de la atención primaria. La existencia de hasta un 10,2% de diagnósticos clínico-radiológicos de EPOC en las consultas de neumología de nuestro entorno⁽⁵³⁾, parece suficiente motivo para realizar un ejercicio previo de autocritica.

BIBLIOGRAFÍA

1. Celli BR, MacNee W, Agustí A, Anzueto A, Berg B et al. Standards for the diagnosis and treatment of patient with COPD: a summary of the ATS/ERS position paper. *Eur Respir J*. 2004; 23: 932-46.
2. Rabe KF, Hurd S, Anzueto A, Barnes PJ, et al. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: GOLD executive summary. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007; 176: 532-55.
3. Peces-Barba G, Barberà JA, Agustí A, Casanova C, Casas A, Izquierdo JL, Jardim J, López Varela V, Monsó E, Montemayor T, Viejo JL. Guía clínica SEPAR-ALAT de diagnóstico y tratamiento de la EPOC. *Arch Bronconeumol*. 2008; 44: 271-81.
4. Standards for the diagnosis and care of patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and asthma. *Am Rev Respir Dis*. 1987; 136: 225-44.
5. Siafakas NM, Vermeire P, Pride NB, Paoletti P, Gibson J, Howard P, et al. Optimal assessment and management of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). The European Respiratory Society Task Force. *Eur Respir J*. 1995; 8: 1398-420.
6. BTS guidelines for the management of chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*. 1997; 52: 1-28.
7. National Institute for Clinical Excellence. Clinical Guideline 12. Chronic obstructive pulmonary disease February 2004. Disponible en: www.nice.org.uk/CG012/NICEguideline (último acceso: 3 junio de 2010).
8. Ferguson GT, Enright PL, Buist AS, et al. Office spirometry for lung health assessment in adults: A consensus statement from the National Lung Health Education Program. *Chest*. 2000; 117: 1146-61.
9. Pellegrino R, Viegi G, Brusasco V, Crapo RO, Burgos F, Casaburi R, et al. Interpretative strategies for lung function tests. *Eur Respir J*. 2005; 26: 948-68.
10. Viegi G, Pedreschi M, Pistelli F, Di Pede F, Baldacci S, Carrozzi L, Giuntini C. Prevalence of airways obstruction in a general population. *Chest*. 2000; 117: 339S-345S.
11. Hardie JA, Buist AS, Vollmer WM, Ellingsen I, Bakke PS, Mørkve O. Risk of over-diagnosis of COPD in asymptomatic elderly never-smokers. *Eur Respir J*. 2002; 20: 1117-22.

12. Celli BR, Halbert RJ, Isonaka S, Schau B. Population impact of different definitions of airway obstruction. *Eur Respir J*. 2003; 22: 268-73.
13. Johannessen A, Omenaas ER, Bakke PS, Gulsvik A. Implications of reversibility testing on prevalence and risk factors for chronic obstructive pulmonary disease: a community study. *Thorax*. 2005; 60: 842-7.
14. Schermer TRJ, Smeele IJM, Thoonen BPA, Lucas AEM, Grootens JG, van Boxem TJ, et al. Current clinical guideline definitions of airflow obstruction and COPD overdiagnosis in primary care. *Eur Respir J*. 2008; 32: 945-52.
15. Johannessen A, Lehmann S, Omenaas ER, Eide GE, Bakke PS, Gulsvik A. Post-bronchodilator spirometry reference values in adults and implications for disease management. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006; 173: 1316-25.
16. Pérez-Padilla R, Torre Bouscoulet L, Vázquez-García JC, Muiño A, Márquez M, López MV, et al.; grupo PLATINO. Valores de referencia para la espirometría después de la inhalación de 200 microg de salbutamol. *Arch Bronconeumol*. 2007; 43: 530-4.
17. Tashkin DP, Celli B, Decramer M, Liu D, Burkhart D, Cassino C, Kesten S. Bronchodilator responsiveness in patients with COPD. *Eur Respir J*. 2008; 31: 742-50.
18. Sanchis Aldás J, Casan Clarà P, Castillo Gómez J, González Mangado N, Palenciano Ballesteros L, Roca Torrent J. Espirometría forzada. En: Caminero Luna JA, Fernández Fau L, eds. Recomendaciones SEPAR. Barcelona: Doyma; 1998. p. 1-18.
19. O'Donnell DE, Lam M, Webb KA. Spirometric correlates of improvement in exercise performance after anticholinergic therapy in COPD. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999; 160: 542-9.
20. O'Donnell DE. Assessment of bronchodilator efficacy in symptomatic COPD. Is spirometry useful? *Chest*. 2000; 117: 42S-47S.
21. Shirtcliffe P, Weatherall M, Marsh S, Travers J, Hansell A, McNaughton A, et al. COPD prevalence in a random population survey: a matter of definition. *Eur Respir J*. 2007; 30: 232-9.
22. García-Río F, Pino JM, Dorgham A, Alonso A, Villamor J. Spirometric reference equations for caucasian european women and men aged 65 to 86 years. *Eur Respir J*. 2004; 24: 397-405.
23. Swanney MP, Ruppel G, Enright PL, Pedersen OF, Crapo RO, Miller MR, et al. Using the lower limit of normal for the FEV1/FVC ratio reduces the misclassification of airway obstruction. *Thorax*. 2008; 63: 1046-51.
24. Roberts SD, Farber MO, Knox KS, Phillips GS, Bhatt NY, Mastronarde JG, Wood KL. FEV1/FVC ratio of 70% misclassifies patients with obstruction at the extremes of age. *Chest*. 2006; 130: 200-6.
25. Miravittles M, Soriano JB, García-Río F, Muñoz L, Durán-Taulería E, Sánchez G, et al. Prevalence of COPD in Spain: impact of undiagnosed COPD on quality of life and daily life activities. *Thorax*. 2009; 64: 863-8.
26. Hansen JE, Sun XG, Wasserman K. Spirometric criteria for airway obstruction. *Chest*. 2007; 131: 349-55.
27. Alvarez-Gutiérrez FJ, Miravittles M, Calle M, Gobartt E, López F, Martín A. Grupo de Estudio EIME. Impacto de la EPOC en la vida diaria de los pacientes. Resultados del estudio multicentrico EIME. *Arch Bronconeumol*. 2007; 43: 64-72.
28. Cerveri I, Corsico AG, Accordini S, Niniano R, Ansaldo E, Antò JM, et al. Underestimation of airflow obstruction among young adults using FEV1/FVC, 70% as a fixed cut-off: a longitudinal evaluation of clinical and functional outcomes. *Thorax*. 2008; 63: 1040-5.
29. Cerveri I, Corsico AG, Accordini S, et al. What defines airflow obstruction in asthma? *Eur Respir J*. 2009; 34: 568-73.
30. Mannino DM, Doherty DE, Buist AS. 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: 115-22.
31. Bridevaux PO, Gerbase MW, Probst-Hensch NM, Schindler C, Gaspoz JM, Rochat T. Long-term decline in lung function, utilisation of care and quality of life in modified GOLD stage 1 COPD. *Thorax*. 2008; 63: 768-74.
32. Vaz Fragoso CA, Concato J, McAvay G, Van Ness PH, Rochester CL, Yaggi HK, Gill TM. The ratio of FEV1 to FVC as a basis for establishing chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010; 181: 446-51.
33. Mannino DM, Buist AS, Vollmer WM. Chronic obstructive pulmonary disease in the older adult: what defines abnormal lung function? *Thorax*. 2007; 62: 237-41.
34. de Marco R, Accordini S, Antò JM, Gislason T, Heinrich J, Janson Ch, et al. Long-term outco-

- mes in mild/moderate COPD in the European Community Respiratory Health Survey. *Am J Respir Crit Care Med.* 2009; 180: 956-63.
35. Mannino DM. Defining chronic obstructive pulmonary disease ... and the elephant in the room. *Eur Respir J.* 2007; 30: 189-90.
 36. Pellegrino R, Brusasco V, Viegi G, Crapo RO, Burgos F, Casaburie R, et al. Definition of COPD: based on evidence or opinion? *Eur Respir J.* 2008; 31: 681-2.
 37. Miller MR, Pedersen OF, Pellegrino R, Brusasco V. Debating the definition of airflow obstruction: time to move on?. *Eur Respir J.* 2009; 34: 527-8.
 38. Enright PL, Connett JE, Bailey WC. The FEV1/FEV6 predicts lung function decline in adult smokers. *Respir Med* 2002; 96: 444-9.
 39. Ferguson GT, Enright PL, Buist AS, Higgins MW. Office spirometry for lung health assessment in adults: a consensus statement from the National Lung Health Education Program. *Chest.* 2000; 117: 1146-61.
 40. Akpınar-Elci M, Fedan KB, Enright PL. FEV6 as a surrogate for FVC in detecting airways obstruction and restriction in the workplace. *Eur Respir J.* 2006; 27: 374-7.
 41. Vandevoorde J, Verbanck S, Schuermans D, Kartounian J, Vincken W. FEV1/FEV6 and FEV6 as an alternative for FEV1/FVC and FVC in the spirometric detection of airway obstruction and restriction. *Chest.* 2005; 127: 1560-4.
 42. Lamprecht B, Schirnhöfer L, Tiefenbacher F, Kaiser B, Buist SA, Studnicka M, Enright P. Six-second spirometry for detection of airway obstruction. A population-based study in Austria. *Am J Respir Crit Care Med.* 2007; 176: 460-4.
 43. Jing JY, Huang TC, Cui W, Xu F, Shen HH. Should FEV1/FEV6 replace FEV1/FVC ratio to detect airway obstruction?. *Chest.* 2009; 135: 991-8.
 44. Represas Represas C, Botana Rial M, Leiro Fernández V, González Silva AI, del Campo Pérez V, Fernández-Villar A. Validación del dispositivo portátil COPD-6 para la detección de patologías obstructivas de la vía aérea. *Arch Bronconeumol* 2010; 46: 426-32.
 45. Vandevoorde J, Verbanck S, Schuermans D, Kartounian J, Vincken W. Obstructive and restrictive spirometric patterns: fixed cut-offs for FEV1/FEV6 and FEV6. *Eur Respir J.* 2006; 27: 378-83.
 46. García-Río F, Dorgham A, Pino JM, Villasante C, García-Quero C, Álvarez-Sala R. Lung volume reference values for women and men aged 65 to 85. *Am J Respir Crit Care Med.* 2009; 180: 1083-91.
 47. Álvarez-Gutiérrez FJ, Miravittles M, Calle M, Gobartt E, López F, Martín A, Grupo de Estudio EIME. Impact of chronic obstructive pulmonary disease on activities of daily living: results of the EIME multicenter study. *Arch Bronconeumol.* 2007; 43: 64-72.
 48. Vollmer WM, Gislason T, Burney P, Enright PL, Gulsvik A, Kocabase A, Buist AS. Comparison of spirometry criteria for the diagnosis of COPD: results from the BOLD study. *Eur Respir J.* 2009; 34: 588-97.
 49. Salvi SS, Barnes PJ. Chronic obstructive pulmonary disease in non-smokers. *Lancet.* 2009; 374: 733-43.
 50. Sobradillo-Peña V, Miravittles M, Gabriel R, Jimenez-Ruiz CA, Villasante C, Masa JF, et al. Geographic variations in prevalence and underdiagnosis of COPD: results of the IBERPOC multicentre epidemiological study. *Chest.* 2000; 118: 981-9.
 51. Soriano JB, Ancochea J, Miravittles M, García-Río F, Duran E, Muñoz L, et al. Recent trends in COPD prevalence in Spain: a repeated cross-sectional survey 1997-2007. *Eur Respir J.* 2009 (en prensa).
 52. De Miguel Díez J, Izquierdo Alonso JL, Molina Paris J, Rodríguez González-Moro JM, De Lucas Ramos P, Gaspar Alonso-Vega G. Fiabilidad del diagnóstico de EPOC en atención primaria y neumología en España. Factores predictivos. *Arch Bronconeumol.* 2003; 39: 203-8.
 53. Naberán C. Encuesta de la actitud terapéutica y de control de los médicos generales de las ABS de Barcelona, respecto a enfermedades obstructivas respiratorias. *Aten Primaria.* 1994; 13: 112-6.