

Estrategias de interpretación de las pruebas de función pulmonar^{a,b}

R. Pellegrino, G. Viegi, V. Brusasco, R. O. Crapo, F. Burgos,
R. Casaburi, A. Coates, C.P.M. van der Grinten, P. Gustafsson, J. Hankinson,
R. Jensen, D.C. Johnson, N. MacIntyre, R. McKay M.R. Miller,
D. Navajas, O.F. Pedersen, J. Wanger^c

INTRODUCCIÓN

Este documento ha sido redactado como guía para la interpretación de las pruebas de función pulmonar (PFT) dirigida a los responsables médicos de los laboratorios hospitalarios que realizan PFT, así como a los médicos responsables de interpretar los resultados de las PFT, mayoritariamente solicitadas por motivos clínicos. De manera específica, el documento trata sobre la interpretación de la espirometría, la prueba broncodilatadora, la capacidad de difusión pulmonar de monóxido de carbono (DL_{CO}) y los volúmenes pulmonares.

Las causas de variabilidad en la realización de pruebas de función pulmonar y los aspectos técnicos de la espirometría, la medición de volúmenes pulmonares y de la DL_{CO} se han considerado en otros documentos publicados en esta serie de informes del Grupo de Trabajo¹⁻⁴ y en el documento sobre estrategias interpretativas de la *American Thoracic Society* (ATS)⁵.

Una interpretación empieza con una valoración y los comentarios de la calidad de la prueba. Las pruebas que no son óptimas pueden contener información útil, pero los intérpretes deberían identificar los problemas, así como la

dirección y magnitud de los potenciales errores. Es frecuente omitir la valoración de la calidad y confiar únicamente en los resultados numéricos para tomar decisiones clínicas, y esto es todavía mucho más frecuente cuando se depende de las interpretaciones realizadas por el ordenador.

Una vez se ha asegurado la calidad, los pasos siguientes incluyen una serie de comparaciones⁶ que incluyen la comparación de los resultados de la prueba con unos valores de referencia basados en individuos sanos⁵, comparaciones con patrones fisiológicos anormales o de enfermedad conocidos (por ejemplo, obstrucción y restricción) y comparaciones con el propio sujeto, una manera bastante formal de evaluar el cambio en un paciente individual. El paso final en el informe sobre la función pulmonar consiste en responder a la pregunta clínica que motivó la prueba.

Las decisiones incorrectas durante estos pasos preparatorios incrementan el riesgo de clasificación errónea, es decir, la interpretación falsamente negativa o falsamente positiva de una anomalía de la función pulmonar o de un cambio en la función pulmonar. Los pacientes cuyos resultados son cercanos a los valores límite son los que tienen mayor riesgo de sufrir una clasificación errónea.

a Serie "ATS/ERS TASK FORCE: STANDARDISATION OF LUNG FUNCTION TESTING" (número 5). Brusasco V, Crapo R, Viegi G, editores.

b Este artículo ha sido publicado previamente en la revista *European Respiratory Journal* (Eur Respi J. 2005;26:948-68). La European Respiratory Society no ha revisado esta traducción antes de su publicación y por tanto no se hace responsable de la misma. La traducción ha sido realizada por Mònica Ballester y revisada por Jordi Delclòs. Agradecemos también muy especialmente la revisión de la versión en castellano realizada por el Dr. Felip Burgos (Hospital Clinic Villarroel, Barcelona), coautor del trabajo original. La publicación de esta traducción se realiza con el permiso expreso de *European Respiratory Society Journals Limited*.

c Para filiaciones de los autores ver sección de Agradecimientos.

Correspondencia:

V. Brusasco
Internal Medicine
University of Genoa
V.le Benedetto XV, 6
I-16132 Genova
Italy
E-mail: vito.brusasco@unige.it

ECUACIONES DE REFERENCIA

Aspectos generales

La interpretación de las PFT está basada, por lo general, en la comparación de los datos medidos en un paciente o sujeto individual con unos valores de referencia (predichos) basados en sujetos sanos. Los valores de referencia deben obtenerse a partir de estudios de sujetos 'normales' o 'sanos' con las mismas características antropométricas (sexo, edad y altura) y, cuando sean relevantes, también étnicas, que el paciente explorado. Idealmente, los valores de referencia son calculados mediante ecuaciones obtenidas de las mediciones observadas en una muestra representativa de individuos sanos de la población general. Las ecuaciones de referencia también pueden obtenerse de grandes grupos de voluntarios, siempre que se cumplan los criterios para una selección normal y una adecuada distribución de las características antropométricas. Los criterios para definir a los sujetos como 'normales' o sanos han sido discutidos en declaraciones previas de la ATS y de la *European Respiratory Society* (ERS)^{5,7,8}.

El peso y la altura deben medirse en cada paciente en el momento de realizar la prueba; los técnicos no deben confiar en la altura o el peso declarados por el paciente. La altura debe medirse con un tallador, sin zapatos, utilizando técnicas estándar (el paciente debe mantenerse erecto con la cabeza en el plano horizontal de Frankfort)⁹. Cuando la altura no pueda ser medida, opciones alternativas incluyen utilizar la altura declarada por el paciente o estimar la altura a través de la amplitud de brazos, tal como se indica en un documento previo de esta serie y en otras publicaciones^{1,10,11}.

También se han discutido las recomendaciones específicas para seleccionar los valores de referencia que deben ser utilizados en cualquier laboratorio de función pulmonar². Incluyen los siguientes aspectos: equiparar las características de rango de edad, antropométricas, raciales/étnicas, socioeconómicas y medioambientales entre los individuos explorados en el laboratorio y la población de referencia de la cual se han extraído las ecuaciones predictivas; utilizar instrumentos y protocolos de función pulmonar similares entre la población de referencia y el laboratorio; y utilizar valores de referencia derivados de modelos estadísticos válidos y biológicamente significativos, teniendo en cuenta la dependencia de la función pulmonar de la edad. Si es posible, todos los parámetros deben obtenerse de la misma fuente de referencia. Por ejemplo la capacidad vital forzada (FVC), el volumen espiratorio forzado en un segundo (FEV₁) y el FEV₁/FVC deben proceder de la misma fuente de referencia.

Debe pedirse a los sujetos explorados que identifiquen su propio grupo racial/étnico, y deberían utilizarse ecuaciones de referencia específicas para razas/etnias siempre que ello sea posible. Si tales ecuaciones no están disponibles o son inadecuadas para un entorno determinado, puede utilizarse un factor de corrección por raza/etnia, basado en datos publicados, para los volúmenes pulmonares. El uso de factores de corrección no es tan bueno como las ecuaciones específicas de raza/etnia¹². Un ejemplo de factores de corrección es el hallazgo de que en poblaciones en que se utiliza la altura de pie como medida de la talla, se tiende a sobreestimar los valores medidos en individuos negros en cerca del 12% de la capaci-

dad pulmonar total (TLC), el FEV₁ y la FVC, y de cerca del 7% de la capacidad funcional residual (FRC) y del volumen residual (RV)⁵. También se recomienda un factor racial/étnico de 0,94 para los americanos de origen asiático, según dos publicaciones recientes^{13,14}. Dichos factores de corrección no deben aplicarse a los ratios FEV₁/FVC ni FEV₁/capacidad vital (VC). El uso de la altura sentada no explica completamente las diferencias por raza/etnia en la función pulmonar¹⁵. Si se utiliza un factor de corrección por raza, debe indicarse en el informe, expresando el valor de dicha corrección.

Se han documentado diferencias en la evaluación de la función pulmonar al utilizar diferentes tipos de ecuaciones de referencia^{16,17}. Idealmente, los valores de referencia espirométricos deberían obtenerse de una población similar a la del individuo utilizando el mismo tipo de instrumento y procedimiento para la prueba.

Se ha recomendado comparar las ecuaciones de referencia seleccionadas con mediciones realizadas en una muestra representativa de individuos sanos explorados en cada laboratorio de función pulmonar. La ecuación de referencia que proporciona la suma de residuales (valor observado – valor de referencia calculado para cada sujeto adulto, o el logaritmo del valor observado menos el logaritmo del valor de referencia para cada sujeto en el rango de edad pediátrica) más cercana a cero será la más apropiada para el laboratorio⁷. De todos modos, para la espirometría se precisa un número de sujetos relativamente grande (es decir, n=100) para tener la confianza de que no existe una diferencia significativa entre las ecuaciones de referencia publicadas y los valores de la comunidad local¹⁸. Por esta razón, esta recomendación no resulta práctica para la mayoría de laboratorios.

Cuando se utilizan unas ecuaciones de referencia determinadas, debería evitarse la extrapolación más allá de la talla y edad de los sujetos investigados⁷. Si la edad o la talla de un paciente están fuera de los límites de la población de referencia, deberá indicarse en el informe que se ha realizado una extrapolación.

Las publicaciones sobre ecuaciones de referencia deben incluir definiciones explícitas de los límites superior e inferior de la normalidad, o proporcionar información que permita al lector calcular un límite inferior⁵. Para cada indicador de función pulmonar, valores por debajo del percentil 5 de la distribución de frecuencia de los valores medidos en la población de referencia se consideran por debajo del 'rango normal' esperado⁵. Si los datos de referencia tienen una distribución normal, el percentil 5 inferior puede estimarse como el intervalo de confianza del 95% utilizando estadísticas Gausianas. Si la distribución está desviada, el límite inferior debe estimarse con una técnica no paramétrica, como la del percentil 95. La práctica de utilizar el 80% del valor de referencia como valor fijo para el límite inferior de normalidad puede ser aceptable en niños, pero puede conducir a errores importantes al interpretar la función pulmonar en los adultos⁵. La práctica de utilizar 0,70 como el límite inferior del índice FEV₁/FVC conlleva un número significativo de resultados falsos positivos en hombres de más de 40 años de edad y en mujeres de más de 50 años¹², así como un riesgo de sobrediagnóstico de enfermedades pulmonares obstructivas crónicas (EPOC) en personas mayores asintomáticas que nunca han fumado¹⁹. Hasta ahora, esta discusión se ha

centrado en el límite inferior del rango de referencia. Los límites superiores son adecuados cuando la variable puede ser o demasiado elevada o demasiado baja. Dichas variables incluyen la TLC, RV/TLC y DL_{co}. Al ir mejorando los equipos y las técnicas para las pruebas de función pulmonar, se van implementando modelos matemáticos avanzados para describir los datos de función pulmonar. Además de ello, las características de la población de sujetos 'normales', por lo que respecta a la nutrición, estado de salud, condiciones ambientales y otros factores, evolucionan (un fenómeno descrito como 'efecto cohorte'). Debería considerarse la actualización de las ecuaciones de referencia de manera regular, por ejemplo cada diez años, teniendo en cuenta la aplicabilidad de las nuevas ecuaciones de referencia y el efecto sobre el seguimiento longitudinal de los pacientes.

Los fabricantes también deberían proporcionar aplicaciones informáticas que permitan a los usuarios seleccionar fácilmente entre un panel de ecuaciones de referencia. También deberían permitir la adición fácil de nuevas ecuaciones. Los valores de referencia deben ser documentados en cada informe sobre función pulmonar, indicando el apellido del primer autor (u organización) y la fecha de publicación.

Espirometría

La Comunidad Europea del Carbón y el Acero (ECCS)^{8,20} y la ATS^{5,21} han elaborado relaciones completas de las ecuaciones de referencia para la espirometría que se han publicado. En los últimos diez años se han publicado varios estudios nuevos sobre valores de referencia para la función pulmonar, considerando una variedad de grupos raciales/étnicos y rangos de edad^{12,14,17,22,23}.

Las ecuaciones de referencia para la espirometría se obtienen generalmente de estudios transversales y están sujetas al 'efecto cohorte'. Algunos autores han publicado ecuaciones longitudinales que cubren las edades desde la niñez hasta la vejez²⁴⁻²⁶, habiendo pocos listados de ecuaciones que cubran los indicadores de flujo y volumen para un rango amplio de edades^{27,28}. La Tabla 1 incluye las ecuaciones de referencia publicadas desde 1995 hasta agosto de 2004. Dicha tabla ha sido creada a partir de ecuaciones conocidas y de una búsqueda en Medline utilizando las palabras clave 'ecuaciones de referencia' y 'espirometría'. Su propósito es reconocer y estimular el continuo interés de los investigadores de todo el mundo para obtener y utilizar ecuaciones de referencia.

En los Estados Unidos de América (EUA), se recomiendan las ecuaciones del *National Health and Nutrition Examination Survey* (NHANES) III adecuadas a los grupos étnicos, para las personas de entre 8- 80 años. Para niños de menos de 8 años, se recomiendan las ecuaciones de Wang y cols.²⁹. Pueden utilizarse otras ecuaciones predictivas si existen razones válidas para su elección. En Europa se utilizan las ecuaciones de referencia combinadas publicadas en 1993 por la ERS⁸ para personas entre 18-70 años, con un rango de alturas de 155-195 cm para hombres y de 145-180 cm para mujeres, y las de Quanjer y cols.³⁰ para las edades pediátricas. Actualmente el citado comité no recomienda ningún conjunto de ecuaciones concreto para Europa, pero sugiere la necesidad de un estudio a nivel europeo para obtener ecuaciones de referencia actualizadas para la función pulmonar.

Volúmenes pulmonares

Los volúmenes pulmonares guardan relación con el tamaño corporal, siendo la altura de pie la variable que presenta la correlación más relevante. En niños y en adolescentes, el crecimiento pulmonar está retrasado respecto al incremento de la altura de pie durante el periodo de crecimiento; ello va seguido de un cambio en la relación entre volumen pulmonar y altura durante la adolescencia^{31,32}. El crecimiento en altura en los varones jóvenes entre los 12,5 y los 18 años de edad alcanza un máximo aproximadamente 1 año por delante del ritmo de crecimiento del peso y de la FVC, y 1,5 años por delante del ritmo de crecimiento del flujo máximo al 50% de la FVC. En las mujeres jóvenes, el ritmo de crecimiento de todos los índices espirométricos disminuye a lo largo del mismo rango de edades. Si se utilizan relaciones alométricas simples entre la estatura y los volúmenes pulmonares, las predicciones de volúmenes pulmonares resultan demasiado elevadas en el grupo de menor edad y demasiado bajas en los adolescentes de mayor edad.

Asimismo, para una misma altura de pie, los varones jóvenes tienen valores de función pulmonar mayores que los de las mujeres jóvenes, y los blancos mayores que los de los negros. La función pulmonar aumenta linealmente con la edad hasta el periodo de crecimiento de la adolescencia a la edad de aproximadamente 10 años en los hombres y 12 años en las mujeres. La relación entre función pulmonar y la altura varía con la edad durante la adolescencia. Así pues, el uso de una única ecuación o de la curva de crecimiento entre función pulmonar y estatura no es suficiente para describir completamente el crecimiento durante el complejo periodo de la adolescencia. A pesar de ello, las curvas de crecimiento de la función pulmonar en relación a la altura, específicas para sexo y raza, facilitan la presentación y la evaluación de mediciones repetidas de la función pulmonar en un niño individual²⁹.

En el artículo de Quanjer y cols.³⁰ se presentan los detalles sobre las poblaciones de referencia y las ecuaciones de regresión para niños y adolescentes. Las ecuaciones de referencia para el volumen pulmonar se obtienen frecuentemente de poblaciones relativamente pequeñas de niños (<200) en un rango de edad de 6-12 años en el cual el crecimiento y los cambios en el desarrollo son extremadamente rápidos. Relativamente pocos estudios han tenido en cuenta la pubertad o la edad.

La ECCS publicó en 1983 una relación exhaustiva de las ecuaciones de referencia para volúmenes pulmonares²⁰, posteriormente actualizada en 1993⁸. Se creó un conjunto de ecuaciones a partir de la combinación de las ecuaciones en dicha relación, con el objetivo de utilizar las ecuaciones combinadas para adultos de edades entre 18 y 70 años con un rango de alturas de 155 a 195 cm en varones y de 145 a 180 cm en mujeres.

Un informe surgido de un taller de la ATS sobre medición de volúmenes pulmonares⁷ revisaba los valores de referencia publicados para párvulos, preescolares, niños, adolescentes y adultos, y ofrecía recomendaciones para elegir los valores de referencia, expresar los resultados, medir las variables secundarias y diseñar estudios futuros. La mayor parte de ecuaciones de referencia para niños se han obtenido en poblaciones de raza blanca.

Tabla 1. Resultados de la búsqueda en Medline utilizando las palabras clave 'ecuaciones de referencia' y 'espirometría'.

Primer autor	Año	País/ área/ naturaleza del estudio	Revista
Kotaniemi	2004	Finlandia; adultos	Int J Circumpolar Health 2004;63: 129-139
Subbarao	2004	Canadá; comparación de referencias	Pediatr Pulmonol 2004; 37: 515-522
Falaschetti	2004	Inglaterra; ecuaciones de predicción de la Encuesta de Salud	Eur Resp J 2004; 23: 456-463
Botsis	2003	Grecia; redes neurales para la predicción de valores de referencia en adultos mayores	Med Inform Internet Med 2003; 28: 299-309
Ben Saad	2003	Túnez; capacidad vital y flujo pico espiratorio en adultos mayores	Rev Mal Respir 2003; 20: 521-530 (francés)
Mustajbegovic	2003	Croacia; comparación con valores de referencia europeos	Croat Med J 2003; 44: 614-617
Perez-Padilla	2003	México; comparación con niños mexicanos americanos	Pediatr Pulmonol 2003; 35: 177-183
Torres	2003	Brasil; altura y brazada en niños	Pediatr Pulmonol 2003; 36: 202-208
Golshan	2003	Irán	Eur Respir J 2003; 22: 529-534
Mohamed	2002	Italia	Lung 2002; 180: 149-159
Boskabady	2002	Irán	Respiration 2002; 69: 320-326
Havryk	2002	Sherpas del Himalaya	Respir Physiol Neurobiol 2002; 132: 223
Dejsomritrutai	2002	Tailandia	Respirology 2002; 7: 123-127
Langhammer	2001	Noruega	Eur Respir J 2001; 18: 770-779
Milivojevic-Poleksic	2001	Islas del Pacífico	Respirology 2001; 6: 247-253
Marion	2001	EUA; indios americanos	Chest 2001; 120: 489-495
Kivastik	2001	Estonia; escolares	Clin Physiol 2001; 21: 490-497
Manzke	2001	Alemania; niños de 6-16 años de 'normales hospitalizados'	Eur J Pediatr 2001; 160: 300-306
Perez-Padilla	2001	México; trabajadores mexicanos	Salud Publica Mex 2001; 43: 113-121 (español)
Pistelli	2000	Italia	Am J Respir Crit Care Med; 2000; 161: 899-905
Vijayan	2000	India; niños del sur de la India	Indian J Chest Dis Allied Sci 2000; 42: 147-156
Baltopoulos	2000	Grecia; adultos mayores griegos	Lung 2000; 178: 201-212
Ip	2000	Niños y adolescentes chinos en Hong Kong	Am J Respir Crit Care Med; 2000; 162: 424-429
Dejsomritrutai	2000	Tailandia	J Med Assoc Thai 2000; 83: 457-466
Quadrelli	1999	Italia	Respir Med 1999; 93: 523-535
Morato Rodriguez	1999	España; niños de la Comunidad Autónoma Vasca	An Esp Pediatr 1999; 51: 17-21 (español)
Crapo	1999	Comparación mongoles/ caucásicos	Eur Resp J 1999; 13: 606-609
Hankinson	1999	Muestra de la población de EUA; edades 8-80 años (NHANES III)	Am J Respir Crit Care Med; 1999; 159: 179-187
Baur	1999	Alemania; comparación de valores de referencia de función pulmonar	Int Arch Occup Environ Health 1999; 72: 69-83
Mcdonnell	1998	EUA; adultos mayores	Respir Med 1998; 92: 914-921
Martin	1998	Canadá; Québec	Rev Mal Respir 1998; 15: 781-788 (francés)
Castellsague	1998	ECRHS; poblaciones europeas	Respir Med 1998; 92: 401-407
Roca	1998	ECRHS; validación	Eur Respir J 1998; 11: 1354-1362
Pan	1997	China; Taiwán	Cin J Physiol 1997; 40: 165-174
Rajkappor	1997	India; escolares	Indian J Chest Dis Allied Sci 1997; 39: 97-105
Luttmann	1997	Alemania; voluntarios de 7-18 años de edad	Pneumologie 1997; 51: 47-54 (alemán)
Chin	1997	Singapur; adultos no fumadores	Respirology 1997; 2: 143-149
Oyarzun	1996	Chile	Rev Med Chil 1996; 124: 1365-1367 (español)
Gutierrez	1996	Población chilena de >5 años	Rev Med Chil 1996; 124: 1295-1306 (español)
Enright	1996	EUA; negros adultos mayores	Chest 1996; 110: 1416-1424
Diez-Herranz	1996	Comparación valores de referencia recomendados por las sociedades de neumología españolas y europeas	Arch Bronconeumol 1996; 32: 459-462 (español)
Louw	1996	Varones sudafricanos (valores normativos)	S Afr Med J 1996; 86: 814-819
Parma	1996	Varones italianos de 7- 18 años edad	Eur J Epidemiol 1006; 12: 263-277
Giri	1996	Bhutan	J Assoc Physicians India 1996; 44: 320-322
Brandli	1996	Población adulta suiza	Thorax 1996; 51: 277-283
Sharp	1996	Varones japoneses- americanos de 71-90 años edad	Am J Respir Crit Care Med 1996; 153: 805-811
Quintero	1996	Varones nicaragüenses trabajadores sanos	Am J Ind Med 1996; 29: 41-48
Enright	1995	EUA; hombres y mujeres sanos de 65- 85 años edad de Minnesota	Chest 1995; 108: 663-669
Sirotkovic	1995	Croacia; escolares de Dalmacia	Monaldi Arch Chest Dis 1995; 50: 258-263
Gore	1995	Adultos sanos no fumadores en Australia	Eur Respir J 1995; 8: 773-782
Quanjer	1995	Niños y adolescentes blancos europeos	Pediatr Pulmonol 1995; 19: 135-142
Dufetel	1995	Togo; niños y adolescentes negros senegaleses	Rev Mal Respir 1995; 12: 135-143 (francés)
Fulton	1995	EUA; MVV en mujeres adolescentes afroamericanas	Pediatr Pulmonol 1995; 20: 225-233

NHANES: National Health and Nutrition Examination Survey; ECRHS: European Community Respiratory Health Survey; MVV: ventilación máxima voluntaria.

Las diferencias debidas a la raza no están bien definidas³³⁻³⁶. Estas diferencias pueden explicarse, en parte, por diferencias en la longitud del tronco en relación a la altura de pie, pero también hay diferencias en la masa libre de grasa, las dimensiones del tórax y la fuerza de la musculatura respiratoria. Hasta que no se disponga de una mejor información, los factores de corrección para niños negros y asiáticos pueden ser los mismos que se recomiendan para los adultos⁷. Los valores de referencia para la RV, VC y TLC son, en promedio, un 12% inferiores en los negros respecto a los blancos³⁵; esta diferencia puede ser menor en personas de más edad que en los adultos jóvenes³⁶. Los valores de referencia para los volúmenes pulmonares absolutos para los adultos de raza asiática se consideran generalmente inferiores a los de los blancos, pero la magnitud de dicha diferencia no está bien definida, y la diferencia puede ser menor en asiáticos que han crecido con dietas occidentales durante su niñez³⁷. Según el documento de la ATS de 1991⁵, no se utilizan factores de

corrección raciales para la TLC o RV en sujetos hispanos o en nativos americanos en norteamérica. Para los individuos afroamericanos, asiáticos americanos e indios del este, se utilizan factores de corrección racial del 0,88 para la TLC, RV y FRC, y del 0,93 para el RV. No deberían utilizarse correcciones raciales para el RV/TLC.

En la Tabla 2 se presentan los estudios sobre ecuaciones de referencia que se han publicado desde 1993 hasta agosto de 2004, y las ecuaciones obtenidas en base a una búsqueda en Medline utilizando las palabras clave 'ecuaciones de referencia' y 'volúmenes pulmonares'. Su propósito es reconocer y estimular el continuo interés de los científicos de todo el mundo en la obtención y la utilización de las ecuaciones de referencia.

En la práctica, muchos de los laboratorios de función pulmonar de los EUA y de Europa utilizan las ecuaciones de referencia para la TLC, FRC y RV recomendadas por el taller de la ATS/ERS de 1995⁷ o por la ECCS^{8,20}.

Tabla 2. Resultados de la búsqueda en Medline utilizando las palabras clave 'ecuaciones de referencia' y 'volúmenes pulmonares'.

Primer autor	Año	País/ área/ naturaleza del estudio	Revista
Torres	2003	Brasil; altura y brazada en niños	Pediatr Pulmonol 2003; 36: 202-208
Verma	2003	India; estadísticas dimensionales para la estimación de volúmenes pulmonares en niños y adolescentes	Anthropol Anz 2003; 79-84
Neve	2002	Francia; pubertad e índice de volumen torácico	Eur Respir J 2002; 20: 1292-1298
Zheng	2002	China; encuesta sobre la aplicación clínica	Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi 2002; 25: 69-73 (chino)
Mankze	2001	Alemania; niños de 6-16 años 'normales hospitalizados'	Eur J Pediatr 2001; 160: 300-306
Cotes	2001	Trabajadores del Reino Unido; índice de masa corporal	Thorax 2001; 56: 839-844
Ip	2000	Niños y adolescentes chinos de Hong Kong	Am J Respir Crit Care Med 2000; 162:424-429
Neder	1999	Brasil	Braz J Med Biol Res 1999; 32: 729-737
Baur	1999	Alemania; comparación de valores de referencia de función pulmonar	Int Arch Occup Environ Health 1999; 72: 69-83
Cordero	1999	Población latina de descendencia española	Respiration 1999; 66: 242-250
Roca	1998	España	Respir Med 1998; 92: 454-460
Corzo-Alvarez	1998	Varones sanos no fumadores de Maracaibo, Venezuela	Invest Clin 1998; 39: 3-17 (español)
Mahajan	1997	Mujeres sanas de Haryana	Indian J Chest Dis Allied Sci 1997; 39: 163-171
Chin	1997	Singapur; adultos no fumadores	Respirology 1997; 2: 143-149
Mccooy	1995	EUA; niños normales	Pediatr Pulmonol 1995; 19: 282-290
Rosenthal	1993	Reino Unido; volúmenes pulmonares pletismográficos en escolares prepuberales y puberales de Londres	Thorax 1993; 48: 803-808

Capacidad de difusión de monóxido de carbono

Seleccionar valores de referencia para la DL_{CO} es más problemático que seleccionar los valores de referencia para la espirometría, porque las variaciones entre laboratorios son mucho mayores para la DL_{CO} ^{38,39}. Algunas de estas diferencias se pueden atribuir al método de cálculo de la DL_{CO} y al ajuste de la concentración de hemoglobina, la concentración de carboxihemoglobina y la altitud. Los responsables del laboratorio de función pulmonar deben seleccionar cuidadosamente valores de referencia que se ajusten a las cifras producidas en sus laboratorios. De manera óptima, se requeriría que cada laboratorio midiera la DL_{CO} en una muestra de individuos sanos y comparase los resultados con varias ecuaciones de referencia. Como mínimo, los responsables del laboratorio de función pulmonar deberían estar alerta si obtienen con frecuencia interpretaciones que no se ajustan a las situaciones clínicas. Dichos desajustes pueden estar indicando el uso de valores de referencia inadecuados o problemas con la medición de DL_{CO} .

Los valores de referencia para el volumen alveolar (VA), volumen inspirado (VI), DL_{CO} y coeficiente de transferencia pulmonar del monóxido de carbono (K_{CO}) se deben de obtener de una misma fuente. Como la DL_{CO} y el K_{CO} pueden

verse afectados de manera variable por los factores descritos previamente en esta serie de informes del Grupo de Trabajo⁴, en los informes debería incluirse la descripción de los parámetros que se puedan haber utilizado para ajustar los valores de referencia (es decir, VA, concentraciones de hemoglobina y carboxihemoglobina, y altitud).

La Tabla 3 muestra los estudios sobre las ecuaciones de referencia que han sido publicados desde 1995 hasta agosto de 2004, y algunos obtenidos en base a una búsqueda en Medline utilizando las palabras clave 'ecuaciones de referencia' y 'capacidad de difusión' o 'difusión'. Su propósito es reconocer y estimular el continuo interés de los científicos de todo el mundo en la obtención y la utilización de las ecuaciones de referencia.

Una única ecuación predictiva 'resumen' fue propuesta por la ERS³⁸ y sugerida por la ATS³⁹. Actualmente, de todos modos, no es posible recomendar un único conjunto de ecuaciones para la DL_{CO} debido a la relativamente alta variabilidad entre laboratorios. Las ecuaciones más utilizadas son las del documento de la ERS de 1993³⁸ y las de Crapo y Morris⁴⁰. En Europa también se utilizan las ecuaciones de Cotes y cols.⁴¹, Paoletti y cols.⁴² y Roca y cols.⁴³.

La Tabla 4 presenta un resumen de los valores de referencia utilizados para aspectos generales, espirometría, volúmenes pulmonares y capacidad de difusión.

Tabla 3. Resultados de la búsqueda en Medline utilizando las palabras clave 'ecuaciones de referencia' y 'capacidad de difusión' o 'difusión'.

Primer autor	Año	País/ área/ naturaleza del estudio	Revista
NEVE	2002	Francia; pubertad e índice de volumen torácico	Eur Respir J 2002; 20: 1292-1298
ZHENG	2002	China; encuesta sobre aplicación clínica	Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi 2002; 25: 69-73 (chino)
ZANEN	2001	Países Bajos; capacidad de difusión de membrana alveolar y volumen sanguíneo de capilares pulmonares	Eur Respir J 2001; 18: 764-769
COTES	2001	Trabajadores del Reino Unido; índice de masa corporal	Thorax 2001; 56: 839-844
HUGHES	2001	Reino Unido; en defensa del K_{CO} (TL/VA)	Eur Respir J 2001; 17: 168-174
JOHNSON	2000	EUA; corrección de VA para la DL_{CO} y K_{CO}	Respir Med 2000; 94: 28-37
NEDER	1999	Brasil	Braz J Med Biol Res 1999; 32: 729-737
BAUR	1999	Alemania; comparación de valores de referencia de función pulmonar	Int Arch Occup Environ Health 1999; 72: 69-83
MARTIN	1998	Canadá / Québec	Rev Mal Respir 1998; 15: 781-788 (francés)
MAHAJAN	1997	India; mujeres sanas de Haryana	Indian J Chest Dis Allied Sci 1997; 39: 163-171
CHIN	1997	Singapur; adultos no fumadores	Respirology 1997; 2: 143-149
GUENARD	1996	Francia; individuos mayores	Eur Respir J 1996; 9: 2573-2577
COLLARD	1996	Bélgica; apnea obstructiva del sueño y obesidad	Chest 1996; 110: 1189-1193
CHINN	1996	Trabajadores del Reino Unido; estandarización del volumen alveolar	Eur Respir J 1996; 9: 12169-1277
STAM	1996	Países Bajos; volúmenes alveolares reducidos en niños	Peediatr Pulmonol 1996; 21: 84-89

K_{CO} : Coeficiente de transferencia pulmonar para el monóxido de carbono; TL: factor de transferencia pulmonar; VA: volumen alveolar; DL_{CO} : capacidad de difusión pulmonar de monóxido de carbono.

Tabla 4. Resumen del uso de valores de referencia.

Item	Valores de referencia
General	<p>Los valores de referencia deben obtenerse a partir de estudios de sujetos 'normales' o 'sanos' con las mismas características antropométricas (es decir: sexo, edad y altura) y étnicas del paciente a estudiar.</p> <p>La altura y el peso deben medirse para cada paciente en el momento de realizar la prueba</p> <p>Si es posible, todos los parámetros deben obtenerse de la misma fuente de referencia</p> <p>Al comparar las ecuaciones de referencia seleccionadas con las mediciones realizadas en una muestra de sujetos sanos en un laboratorio de función pulmonar, es recomendable elegir la ecuación de referencia que proporcione la suma de residuales más cercana a cero (valor observado – valor de referencia calculado para cada sujeto adulto, o el logaritmo del valor observado menos el logaritmo del valor extrapolado – de referencia extrapolado para cada sujeto en el rango de edad pediátrica).</p> <p>Al utilizar un conjunto de ecuaciones de referencia, debe evitarse la extrapolación más allá de la edad y talla de los sujetos estudiados.</p> <p>Para cada índice de función pulmonar, los valores por debajo del percentil 5° de la distribución de frecuencia de los valores medidos en la población de referencia se considerarán por debajo del 'rango normal' esperado.</p>
Espirometría	<p>En los EUA, se recomiendan las ecuaciones de referencia NHANES III publicadas en 1999 étnicamente apropiadas, para sujetos entre 8-80 años de edad, y las ecuaciones de Wang y cols.29 para los niños de menos de 8 años.</p> <p>En Europa, se utilizan frecuentemente las ecuaciones de referencia combinadas de la ECCS, publicadas en 19938 para las personas de 18-79 años de edad, y las de Quanjer y cols.30 para las edades pediátricas.</p> <p>En el momento actual, no es posible recomendar un conjunto de ecuaciones para su uso en Europa. Se necesita un nuevo estudio a nivel europeo para obtener ecuaciones de referencia actualizadas para la función pulmonar.</p> <p>La Tabla 1 incluye las ecuaciones de referencia publicadas desde 1995 hasta agosto de 2004.</p>
Volúmenes pulmonares	<p>No es posible recomendar un conjunto específico de ecuaciones de referencia.</p> <p>En la práctica, muchos laboratorios de función pulmonar de los EUA y de Europa utilizan las ecuaciones de referencia para TLC, FRC y RV recomendadas por el grupo de trabajo de la ATS/ERS de 1995 [7] o por la ECCS en 1993 [8].</p> <p>La Tabla 2 muestra los estudios sobre ecuaciones de referencia publicados entre 1993 y agosto de 2004.</p>
Capacidad de difusión	<p>No es posible recomendar un conjunto específico de ecuaciones de referencia.</p> <p>Las ecuaciones más ampliamente utilizadas son las de la ECCS de 199338 y las de Crapo y Morris40. En Europa, también se utilizan las ecuaciones de Cotes y cols.41, Paoletti y cols.42 y Roca y cols.43.</p> <p>La Tabla 3 muestra los estudios sobre ecuaciones de referencia publicados entre 1995 y agosto de 2004.</p>

NHANES: del National Health and Nutrition Examination Survey; ECCS: Comunidad Europea del Carbón y el Acero; TLC: capacidad pulmonar total; FRC: capacidad funcional residual; RV: volumen residual; ATS: American Thoracic Society; ERS: European Respiratory Society

TIPOS DE DEFECTOS VENTILATORIOS

Aspectos generales

La interpretación de las PFT deben ser claras, concisas e informativas. Una simple enunciación de qué valores son normales o disminuidos no es útil. De manera ideal, deberían aplicarse los principios de la toma de decisiones clínicas a la interpretación de los resultados de las PFT⁴⁴, donde la probabilidad de enfermedad después de la prueba es estimada teniendo en cuenta la probabilidad de enfermedad antes de la prueba, la calidad de los resultados de la prueba, los inconvenientes de una interpretación falso-positiva o falso-negativa y, finalmente, los resultados de la prueba en sí mismos y cómo se comparan con los valores de referencia. Esto muchas veces no es posible porque muchas, si no todas las pruebas, se interpretan en ausencia de cualquier información clínica. Para mejorar esta situación sería útil, siempre que sea posible, pedir a los médicos que han solicitado las pruebas que formulen la pregunta clínica que se debe responder y, antes de la prueba, preguntar a los pacientes por qué se les ha solicitado la prueba. De manera similar, puede ser útil en este sentido registrar síntomas respiratorios, como tos, esputo, sibilancias o disnea, así como la condición de fumador y el uso reciente de broncodilatadores.

La interpretación será más útil si el interpretador puede

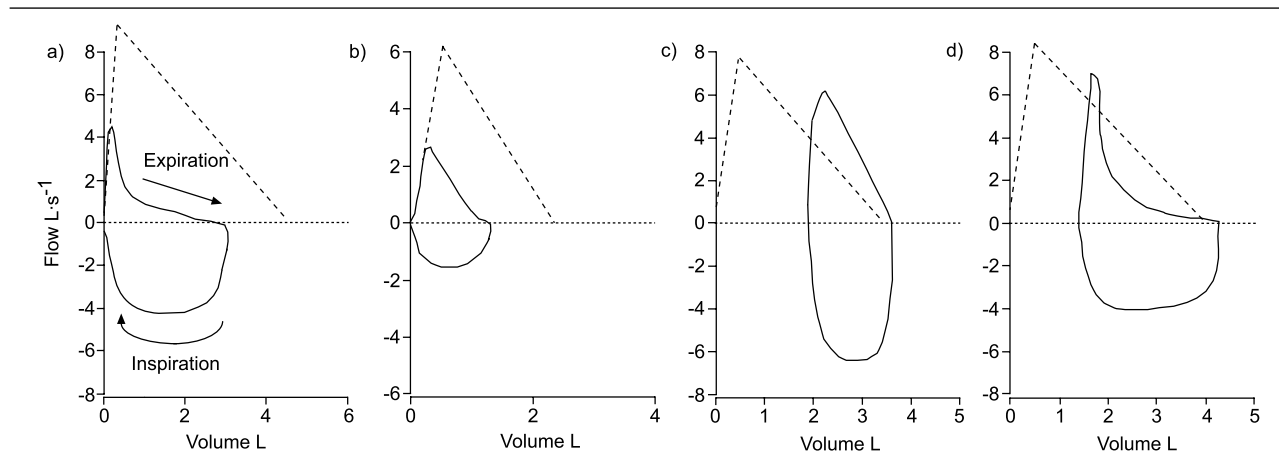
manejar los diagnósticos clínicos relevantes, las imágenes de la radiografía de tórax, el valor más reciente de hemoglobina y cualquier sospecha de enfermedad neuromuscular o de obstrucción de las vías aéreas superiores.

Alteraciones obstructivas

Una alteración ventilatoria obstructiva es una reducción desproporcionada del flujo de aire máximo del pulmón en relación al volumen máximo (es decir, la VC) que puede ser expulsado del pulmón⁴⁵⁻⁴⁷. Implica el estrechamiento de las vías aéreas durante la espiración y se define por una reducción del índice FEV_1/VC por debajo del percentil 5 del valor de referencia. En la Figura 1a se muestra un ejemplo típico.

Se cree que el cambio más precoz asociado a la obstrucción del flujo aéreo en las pequeñas vías aéreas es un enlentecimiento en la porción terminal del espirograma, incluso cuando la parte inicial del espirograma apenas está afectada⁴⁵⁻⁴⁷. Este enlentecimiento del flujo espiratorio se ve reflejado de manera más obvia en una forma cóncava de la curva de flujo- volumen. Cuantitativamente, se ve reflejado en una reducción proporcionalmente mayor del flujo instantáneo medido tras la espiración del 75% de la FVC ($FEF_{75\%}$) o en el flujo espiratorio medio entre el 25% y el 75% de la FVC, que del FEV_1 . A pesar de ello, las anomalías en las mediciones de estos flujos medios durante una espiración forzada

Figura 1. (a), (b). Ejemplos de alteraciones pulmonares obstructivas con un índice FEV₁/VC disminuido (a: volumen espiratorio forzado en el primer segundo (FEV₁) 38%; FEV₁/capacidad vital (VC) 46%; flujo pico espiratorio (PEF) 48%; capacidad pulmonar total (TLC) 101%) o normal (b: FEV₁ 57%; FEV₁/VC 73%; PEF 43%; TLC 96%). En ambos casos la TLC es normal, y los flujos son menores de lo esperado a lo largo de todo el rango de volúmenes; (c). Ejemplo de una alteración restrictiva típica (FEV₁ 66%; FEV₁/VC 80%; PEF 79%; TLC 62%). La TLC está disminuida y el flujo es superior al esperado para un volumen pulmonar dado; (d). Ejemplo de una alteración mixta típica caracterizada por un descenso de la TLC y del índice FEV₁/VC (FEV₁ 64%; FEV₁/VC 64%; PEF 82%; TLC 72%)



-----: curvas de flujo- volumen predichas

—: curvas de flujo- volumen inspiratorias y espiratorias observadas (como se indica en (a)).

no son específicas de alteraciones de las pequeñas vías aéreas en pacientes individuales⁴⁸.

A medida que la alteración de las vías aéreas va avanzando y/o va afectando a más vías aéreas centrales, los segmentos del espirograma dependientes del tiempo como el FEV₁, en general, se verán reducidos de manera no proporcional a la reducción de la VC.

Debe prestarse atención especial cuando el FEV₁ y la FVC están disminuidos de manera concomitante y el índice FEV₁/FVC es normal o casi normal. Este patrón frecuentemente refleja la dificultad del paciente para inhalar o exhalar completamente. También puede ocurrir cuando el flujo es tan bajo que el sujeto no puede exhalar el tiempo suficiente para vaciar sus pulmones hasta el RV. En esta circunstancia, la curva de flujo-volumen se muestra cóncava hacia el final de la maniobra. La TLC será normal y el FEF_{75%} será bajo. En este caso la medición de la VC lenta (inspiratoria o espiratoria) puede proporcionar una mejor estimación del índice FEV₁/VC. Otra posible causa para este patrón es un colapso desigual de las pequeñas vías aéreas al principio de la exhalación^{8,49-52}. En estas condiciones, la TLC puede ser normal, pero el RV normalmente está aumentado. La Figura 1b muestra un ejemplo típico. Cuando se observa este patrón en un paciente que realiza un esfuerzo máximo y sostenido, puede ser útil repetir la espirometría después del tratamiento con un broncodilatador inhalado. Una mejora significativa en el FEV₁, la FVC o ambos sugiere la presencia de una obstrucción reversible de la vía aérea.

Aparte de esta inusual circunstancia, la medición de volúmenes pulmonares no es obligatoria para identificar una alteración obstructiva. De todos modos, puede ayudar a revelar una enfermedad subyacente y sus consecuencias funcionales. Por ejemplo, un incremento de la TLC, el RV o del

índice RV/ TLC por encima de los límites superiores de la variabilidad natural puede sugerir la presencia de enfisema, asma bronquial u otras patologías obstructivas⁴⁷, así como el grado de hiperinsuflación pulmonar.

La determinación de resistencia de vías aéreas raramente se utiliza en la práctica clínica para identificar obstrucción del flujo aéreo. Es más sensible para detectar el estrechamiento de las vías aéreas extratorácicas o grandes vías intratorácicas centrales, que de las vías intratorácicas más periféricas⁴⁷. Puede resultar útil en pacientes incapaces de realizar una maniobra espiratoria forzada máxima.

Alteraciones restrictivas

Una alteración ventilatoria restrictiva se caracteriza por una reducción de la TLC por debajo del percentil 5 del valor de referencia, y un índice FEV₁/VC normal. En la Figura 1c se muestra un ejemplo típico. La presencia de una alteración ventilatoria restrictiva puede sospecharse cuando la VC está reducida, el FEV₁/VC está incrementado (>85- 90%) y la curva flujo- volumen muestra un patrón convexo. De nuevo, el patrón de una VC reducida y un FEV₁/VC normal o incluso ligeramente incrementado está causado frecuentemente por un esfuerzo inspiratorio o espiratorio submáximo y/o una obstrucción desigual de las vías aéreas periféricas, y una VC reducida por sí misma no prueba una alteración ventilatoria restrictiva. Se asocia a una baja TLC en no más de la mitad de los casos^{53,54}.

El neumotórax y las bullas no comunicantes son casos especiales caracterizados por un FEV₁/VC y una TLC normales, determinados por pletismografía, pero con valores bajos de FEV₁ y VC. En dichas condiciones, la TLC valorada con técnicas de dilución de gases será baja.

Una TLC baja proveniente de una prueba de una única respiración (como el VA de la prueba de D_L,CO) no se debería interpretar como indicativa de restricción, puesto que dichas mediciones infravaloran de manera sistemática la TLC⁵⁵. El grado de infravaloración se incrementa al empeorar la obstrucción al flujo aéreo. En presencia de una obstrucción severa del flujo aéreo, la TLC puede llegar a subestimarse hasta en 3L, incrementando de manera importante el riesgo de mala clasificación del tipo de alteración de la PFT^{55,56}. Se ha publicado un método para ajustar el VA con una única respiración para el efecto de la obstrucción de la vía aérea, pero precisa mayor validación⁵⁷.

Alteraciones mixtas

Una alteración ventilatoria mixta se caracteriza por la coexistencia de obstrucción y restricción y se define fisiológicamente cuando tanto el FEV_1/VC como la TLC están por debajo del percentil 5 de sus valores de referencia relevantes. Como la VC puede estar igualmente reducida tanto en la obstrucción como la restricción, la presencia de un componente restrictivo en un paciente con obstrucción no puede inferirse a partir de simples mediciones del FEV_1 o la VC. En la Figura 1d se presenta un ejemplo típico. Si el FEV_1/VC es bajo y la mayor VC medida (VC pre- o post- broncodilatador o VI en la prueba de D_L,CO) está por debajo de los límites de normalidad (límite inferior de la normalidad), y no existe una medición de la TLC mediante pletismografía corporal, se puede afirmar que la VC también está reducida, probablemente debido a hiperinsuflación, pero no se puede excluir una restricción sobreañadida de los volúmenes pulmonares⁵⁸. A la inversa, cuando el FEV_1/VC es bajo y la VC es normal, puede descartarse una restricción sobreañadida de los volúmenes pulmonares^{53,54}.

La Tabla 5 resume los tipos de alteraciones ventilatorias y su diagnóstico.

COMENTARIOS SOBRE LA INTERPRETACIÓN Y LOS PATRONES DE DISFUNCIÓN

La definición de alteración ventilatoria obstructiva que se da en este documento es consistente con la declaración de la ATS de 1995 sobre interpretación, pero contrasta con la definiciones propuestas tanto por la Iniciativa Global para la Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (GOLD)⁵⁹ como por los criterios sobre EPOC de la ATS/ERS⁶⁰, puesto que relaciona el FEV_1 con la VC en lugar de la FVC y el valor de corte de este índice se establece en el percentil 5 de la distribución normal en lugar de en un valor fijo de 0,7. Este comité considera que la ventaja de utilizar la VC en lugar de la FVC es que el índice del FEV_1 respecto a la VC es capaz de identificar de forma más precisa más patrones obstructivos que el índice respecto a la FVC, debido a que la FVC es más dependiente de las histéresis de flujo y volumen⁶¹. En comparación con un valor fijo de 0,7, el uso del percentil 5 no produce una sobreestimación de las alteraciones ventilatorias en las personas mayores sin historia de exposición a partículas o gases nocivos⁶².

La asunción de que un descenso en los principales parámetros espirométricos, tales como el FEV_1 , VC, FEV_1/VC y TLC, por debajo de su correspondiente percentil 5 es consistente con una alteración ventilatoria es un concepto sencillo y clínicamente útil. Surgen problemas, sin embargo, cuando alguna o todas de estas variables se acercan a los límites superiores o inferiores de la normalidad (límite inferior de la normalidad). En estos casos, una interpretación literal del patrón funcional es demasiado simplista y podrá no describir adecuadamente el estado funcional.

Los autores sugieren que, en estas circunstancias, se realicen pruebas adicionales si están indicadas para el problema clínico concreto que se está estudiando. Estas pruebas pueden incluir: respuesta a broncodilatadores, D_L,CO , evaluación del intercambio gaseoso, medición de la fuerza muscular respiratoria o pruebas de esfuerzo.

Se recomienda precaución cuando la TLC está en el límite inferior de la normalidad y coexiste con una patología que

Tabla 5. Tipos de alteraciones ventilatorias y su diagnóstico.

Alteración	Diagnóstico
Obstrucción	FEV_1/FVC por debajo percentil 5 del valor de referencia
	Una disminución del flujo a volúmenes pulmonares bajos no es específica de alteración de las pequeñas vías aéreas en pacientes individuales
	La disminución simultánea del FEV_1 y la VC está causada normalmente por un bajo esfuerzo, pero algunas veces (raras) indica una obstrucción del flujo aéreo. Se precisa la medición de volúmenes pulmonares para confirmar la obstrucción de las vías aéreas. La medición de los volúmenes pulmonares absolutos puede contribuir al diagnóstico de enfisema, asma bronquial y bronquitis crónica. También puede ser útil para valorar la hiperinsuflación pulmonar. La medición de la resistencia al flujo aéreo puede ser útil en pacientes incapaces de realizar maniobras espirométricas
Restricción	TLC por debajo percentil 5 del valor de referencia.
	Una VC disminuida no confirma una alteración pulmonar restrictiva. Puede sugerir una restricción pulmonar cuando el FEV_1/VC es normal o está incrementado.
	Una TLC baja a partir de una prueba de respiración única no debe ser considerada como evidencia de restricción.
Alteración mixta	FEV_1/VC y TLC por debajo percentil 5 del valor de referencia

FEV_1 : volumen espiratorio forzado en el primer segundo; VC: capacidad vital; TLC: capacidad pulmonar total

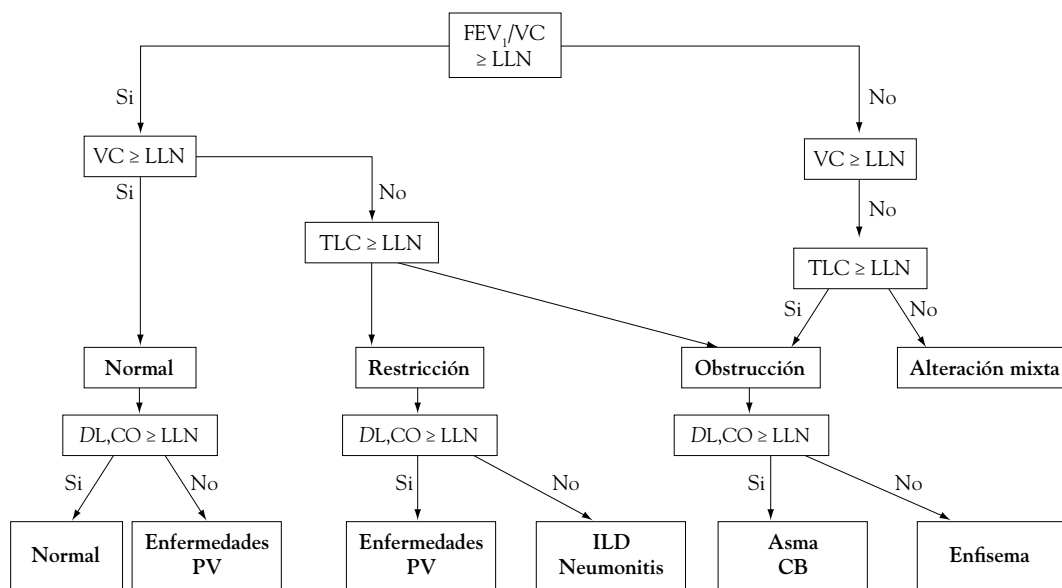
se espera que produzca una restricción pulmonar. Un ejemplo típico sería una resección pulmonar. La esperada alteración restrictiva sería difícil de probar sobre la base simplemente de la TLC como un porcentaje del valor de referencia, si éste está por encima del percentil 5 del valor de referencia, como resultado de un posterior crecimiento pulmonar o de una elevada TLC antes de la cirugía. Se deben mantener precauciones similares en los casos en los que coexistan patologías con efectos opuestos sobre la TLC, como la enfermedad pulmonar intersticial y el enfisema.

Si bien pueden reconocerse patrones 'típicos' de alteraciones fisiológicas, pocas veces son patognómicos para una patología concreta. Se pueden mencionar las patologías o situaciones clínicas que podrían producir un conjunto de alteraciones fisiológicas observadas. Independientemente del alcance de las pruebas, es importante ser conservador a la hora de sugerir un diagnóstico específico del proceso patológico subyacente basándose únicamente en alteraciones de la función pulmonar.

La VC, FEV₁, el índice FEV₁/VC y la TLC son los parámetros básicos utilizados para interpretar adecuadamente

la función pulmonar (Figura 2). Si bien se utiliza frecuentemente la FVC en lugar de la VC, es preferible utilizar la mayor VC disponible, ya sea obtenida en inspiración (IVC), espiración lenta (SVC) o espiración forzada (es decir, FVC). La FVC suele estar más reducida que la IVC o la SVC ante una obstrucción del flujo aéreo⁶¹. El FEV₆ puede sustituir a la VC si se utiliza el límite inferior de la normalidad apropiado para el FEV₁/FEV₆ (de las ecuaciones NHANES III)^{12,63}. Si se limita la interpretación principal de los espirogramas a la VC, FEV₁ y FEV₁/VC, se evita el problema de examinar simultáneamente una multitud de mediciones para ver si existe alguna anomalía, un procedimiento que conlleva a un excesivo número de pruebas 'anormales', incluso entre los grupos más sanos de la población^{64,65}. Mientras que la frecuencia de anomalías en una prueba individual es del 5%, se detectó una frecuencia de por lo menos una prueba anormal de un 10% en 251 sujetos sanos en que se examinaba el FEV₁, FVC y FEV₁/FVC, y el porcentaje se incrementaba a un 24% cuando se analizaba una batería de 14 parámetros espirométricos diferentes²³. Hay que apuntar, de todos modos, que parámetros adicionales, como el flujo pico espiratorio (PEF) y los

Figura 2. Un algoritmo simplificado que puede utilizarse para valorar la función pulmonar en la práctica clínica. Presenta los patrones clásicos para varias alteraciones pulmonares. Como en cualquier diagrama, los pacientes pueden presentar o no los patrones clásicos, dependiendo de sus patologías, severidad y su función pulmonar antes del inicio de la enfermedad (es decir: si partían de una capacidad vital (VC) cercana a los límites superiores o inferiores de normalidad (LLN). Las decisiones sobre hasta dónde seguir este diagrama son clínicas, y variarán según las preguntas que se formulen y la información clínica disponible en el momento de realizar las pruebas. En primer lugar deben considerarse el índice entre el volumen espiratorio forzado en el primer segundo (FEV₁) y la VC. La capacidad pulmonar total (TLC) es necesaria para confirmar o excluir la presencia de una alteración restrictiva cuando la VC está por debajo del límite inferior de la normalidad. El algoritmo incluye también la medición de la capacidad de difusión pulmonar de monóxido de carbono (DL_{CO}) con el valor de referencia ajustado para la hemoglobina. En las alteraciones mixtas, los patrones de DL_{CO} son los mismos que los de obstrucción y restricción. Este diagrama no es adecuado para determinar la severidad de la obstrucción de la vía aérea alta. PV: vasos pulmonares; CW: pared torácica; NM: neuromuscular; ILD: enfermedad pulmonar intersticial; CB: bronquitis crónica.



-----: curvas de flujo- volumen predichas

—: curvas de flujo- volumen inspiratorias y espiratorias observadas (como se indica en (a)).

flujos máximos inspiratorios, pueden ser de utilidad en el diagnóstico de una obstrucción extratorácica de la vía aérea.

El parámetro más importante para identificar una alteración obstructiva en pacientes es el índice FEV_1/VC . En pacientes con patologías respiratorias, un descenso en el FEV_1/VC , incluso cuando el FEV_1 está dentro del rango normal, predice la morbilidad y mortalidad⁶⁶. En sujetos sanos, el significado de un índice FEV_1/FVC disminuido acompañado de un FEV_1 en el rango normal no está claro. Este patrón probablemente se deba a un crecimiento desigual o 'disanáptico' de las vías aéreas y el parénquima pulmonar⁶⁷, (y ha sido tratado en un documento previo de la ATS como una posible variante fisiológica cuando el FEV_1 era $\geq 100\%$ del valor de referencia⁵. Que este patrón represente una obstrucción del flujo aéreo dependerá de la probabilidad previa de patología obstructiva y posiblemente de los resultados de pruebas adicionales, como respuesta a broncodilatadores, DL_{CO} , evaluación del intercambio de gases, medición de la fuerza muscular respiratoria o una prueba de esfuerzo. Las otras mediciones de flujos espiratorios, aparte del FEV_1 y del FEV_1/VC , deben ser consideradas únicamente después de determinar la presencia y la severidad clínica de la alteración obstructiva mediante los valores básicos mencionados previamente. Cuando el FEV_1 y FEV_1/VC se encuentran dentro del rango esperado, la significación clínica de las alteraciones del flujo que ocurren en la última parte de la curva de flujo volumen espiratoria máxima es limitada. En presencia de un valor limítrofe del FEV_1/VC , de todos modos, estas pruebas pueden sugerir la presencia de una obstrucción de las vías aéreas. Lo mismo sería cierto para los flujos medios, como el flujo mesoespiratorio ($MEF_{25-75\%}$), especialmente en niños con fibrosis quística^{68,69}. Incluso con este uso tan limitado, debe tenerse en cuenta la amplia variabilidad de estas pruebas en los individuos sanos a la hora de su interpretación.

La ventilación máxima voluntaria (MVV) no se incluye generalmente en el conjunto de parámetros de función pulmonar necesarios para el diagnóstico o seguimiento de las alteraciones pulmonares, debido a su buena correlación con el FEV_1 ⁷⁰. A pesar de ello, puede ser de alguna ayuda en la práctica clínica. Por ejemplo, se ha informado de descensos desproporcionados de la MVV en relación con el FEV_1 en enfermedades neuromusculares^{71,72} y en la obstrucción de vías aéreas superiores (UAO)⁷³. Además, se utiliza para estimar la reserva respiratoria durante el ejercicio máximo⁷⁴, si bien su aplicación puede ser de valor limitado en la EPOC leve a moderada^{75,76}. Para este propósito, los autores proponen que la MVV sea medida, en lugar de estimada multiplicando el FEV_1 por una constante, como se hace frecuentemente en la práctica.

CLASIFICACIÓN DE LA SEVERIDAD

La Tabla 6 presenta un método para clasificar la severidad de la alteración de la función pulmonar basado en el $FEV_1\%$ pred (FEV_1 como % del valor de referencia). Es similar a lo publicado en varios documentos previos, incluyendo el GOLD⁵⁹, el de la ATS de 1986⁷⁷ y el de la *American Medical Society* (AMA)⁷⁸. El número de categorías y los valores exactos de corte son arbitrarios.

Tabla 6. Severidad de las alteraciones espirométricas basada en el volumen espiratorio forzado en el primer segundo (FEV_1)

Grado de severidad	$FEV_1\%$ pred
Leve	>70
Moderada	60-69
Moderadamente severa	50-59
Severa	35-49
Muy severa	<35

%pred: % del valor de referencia

Para establecer índices de severidad, lo más apropiado es obtenerlos en base a estudios que relacionen los valores de las pruebas de función pulmonar con medidas independientes de capacidad, como la capacidad para trabajar y funcionar en la vida diaria, la morbilidad y/o el pronóstico⁷⁹⁻⁸². En general, la capacidad para trabajar y funcionar en la vida diaria está relacionada con la función pulmonar, y la función pulmonar se utiliza para clasificar el grado de limitación de la función en varios sistemas publicados^{77-79,83}. El nivel de función pulmonar también se asocia a la morbilidad, y los pacientes con una menor función pulmonar tienen más sintomatología respiratoria⁸².

El nivel de función pulmonar también está asociado con el pronóstico, incluyendo el desenlace fatal debido a enfermedades cardiopulmonares^{84,85}, incluso en pacientes que nunca han fumado⁸⁶. En el estudio Framingham, la VC fue el principal factor predictivo independiente tanto de morbilidad como de mortalidad cardiovascular^{84,85}. En diversas cohortes de trabajadores, el FEV_1 y el FEV_1/FVC fueron factores predictivos independientes de mortalidad por cualquier causa o por enfermedad respiratoria⁸⁷⁻⁸⁹. Además, en un metanálisis de mortalidad, basado en seis encuestas realizadas en varias poblaciones trabajadoras del Reino Unido, se observó que el riesgo de morir a causa de una EPOC estaba relacionado con el nivel de FEV_1 . En comparación con aquéllos cuyo FEV_1 en el examen inicial estaba dentro de una desviación estándar de la media, aquéllos cuyo FEV_1 estaba más de dos desviaciones estándar por debajo de la media tenían una probabilidad doce veces mayor de morir de EPOC, más de diez veces mayor de morir de enfermedad pulmonar no neoplásica, y más del doble de morir de enfermedad vascular a lo largo de un periodo de seguimiento de 20 años⁹⁰. Si bien existe buena evidencia de que el FEV_1 se correlaciona con la severidad de los síntomas y el pronóstico en muchas circunstancias^{79,82,90}, las correlaciones no permiten predecir los síntomas o el pronóstico de manera precisa en pacientes individuales.

La DL_{CO} es también un importante factor predictivo de mortalidad tanto en la población general⁹¹ como en los pacientes después de una resección pulmonar⁹².

Si bien el $FEV_1\%$ pred se utiliza generalmente para clasificar el grado de severidad en pacientes con alteraciones pulmonares obstructivas, restrictivas y mixtas, tiene poca aplicación para pacientes con obstrucción de vías superiores, como la estenosis traqueal, en la que la obstrucción puede suponer una amenaza vital y en cambio ser clasificada como

leve según este esquema. Además, existen pocos datos que documenten la utilidad de otros índices funcionales, como la FRC en la obstrucción del flujo aéreo o la TLC en la restricción pulmonar, como índices para categorizar la severidad de la afectación.

La VC se ve reducida en relación a la magnitud de la pérdida de parénquima pulmonar funcional en muchas enfermedades pulmonares no obstructivas. También es de cierta utilidad en la valoración de la afectación de la musculatura respiratoria en determinadas enfermedades neuromusculares. La VC puede verse solo afectada ligeramente en enfermedades intersticiales difusas de suficiente severidad como para producir una pérdida importante de la capacidad de difusión y alteraciones severas de los gases sanguíneos⁶³. La aparición de un problema respiratorio severo en pacientes con una enfermedad neuromuscular rápidamente progresiva puede estar asociada únicamente a un ligero descenso de la VC^{47,93}.

El FEV₁, FEV₁ y la FVC pueden no servir a veces para identificar adecuadamente la severidad de las alteraciones ventilatorias, especialmente en sus estados de mayor severidad, por múltiples razones. Entre ellas están los efectos de histéresis de volumen de la respiración profunda que precede a la maniobra de espiración forzada sobre el tono bronquial, y por tanto, sobre su calibre⁹⁴⁻⁹⁸, así como la incapacidad de estos parámetros para detectar si la ventilación de reposo tiene limitaciones de flujo o no⁹⁹⁻¹⁰². El índice FEV₁/VC no debe utilizarse para determinar la severidad de una alteración obstructiva hasta que no se disponga de más investigaciones al respecto. Tanto el FEV₁, FEV₁ como la VC pueden disminuir con la progresión de la enfermedad, y un FEV₁/VC de 0,5/1,0 indica una mayor afectación que uno de 2,0/4,0, si bien el índice en ambos casos es del 50%. Aunque el índice FEV₁/VC no debe utilizarse de forma rutinaria para determinar la severidad de una alteración obstructiva, puede ser de utilidad en personas que por razones genéticas tienen pulmones grandes y que desarrollan una enfermedad obstructiva. En estos casos, el índice FEV₁/VC puede ser muy bajo (60%), mientras que el FEV₁ aislado está en el nivel leve de obstrucción (es decir, >70% pred).

Estudios recientes han subrayado la necesidad de realizar mediciones adicionales para valorar la severidad de la enfermedad. Por ejemplo, cuando la obstrucción del flujo aéreo se convierte en severa, la FRC, RV, TLC y RV/TLC tienden a incrementarse como resultado de una disminución de la retracción elástica y de los mecanismos dinámicos del pulmón^{47,103,104}. El grado de hiperinsuflación es paralelo a la severidad de la obstrucción de la vía aérea⁵⁸. Por un lado, la hiperinsuflación pulmonar es beneficiosa porque modula la obstrucción del flujo aéreo, pero por otro lado causa disnea al incrementar la carga elástica sobre los músculos inspiratorios⁴⁷. En una investigación reciente, la hiperinsuflación pulmonar en reposo, medida como capacidad inspiratoria (IC)/TLC, era un factor predictivo independiente de la mortalidad por cualquier causa y por causas respiratorias en pacientes con EPOC¹⁰⁵. Además de ello, tanto en enfermedades obstructivas como restrictivas severas, el flujo espiratorio en reposo afecta frecuentemente al flujo máximo^{98,99,102}. Esta condición, observada como una limitación del flujo espiratorio durante la respiración de reposo (EFL), es relativamente fácil de medir en la práctica comparando las curvas de flujo-volumen en

respiración en reposo y en espiración forzada. Su importancia clínica es que contribuye a incrementar la disnea¹⁰⁰, sitúa a los músculos inspiratorios en desventaja mecánica⁴³ y causa efectos cardiovasculares secundarios¹⁰⁶. Si bien actualmente no se dispone de evidencia suficiente para recomendar el uso rutinario de las mediciones de la hiperinsuflación o de la EFL para clasificar el grado de severidad de la afectación pulmonar, pueden ser útiles en pacientes con diferencias desproporcionadas entre la alteración espirométrica y la disnea.

Finalmente, el incremento del RV observado en la obstrucción es considerado como un marcador de la oclusión de la vía aérea^{47,103}. Si bien su relevancia clínica continúa siendo incierta, especialmente en lo referente a valorar la severidad, el RV puede ser útil en condiciones especiales, incluyendo la predicción de la probabilidad de mejora de la función pulmonar después de la cirugía de reducción del volumen pulmonar¹⁰⁴.

La Tabla 7 resume las consideraciones para la clasificación de la severidad.

RESPUESTA BRONCODILADORA

La respuesta bronquial a los fármacos broncodilatadores es una respuesta fisiológica integrada que involucra el epitelio de la vía aérea, los nervios, mediadores y la musculatura lisa bronquial. Como la diferencia intraindividual en la respuesta a broncodilatadores es variable, la asunción de que una única prueba broncodilatadora es adecuada para valorar tanto la reactividad de la vía aérea como los posibles efectos beneficiosos del tratamiento con broncodilatadores es bastante simplista¹⁰⁷. Por consiguiente, actualmente se considera que la respuesta a un agente broncodilatador se puede evaluar bien después de una dosis única de un agente broncodilatador en el laboratorio de función pulmonar o bien en el curso de un tratamiento a lo largo de 2-8 semanas.

La correlación entre la broncoconstricción y la respuesta al broncodilatador es imperfecta, y no puede inferirse con certeza la presencia de una a partir de la otra.

Tabla 7. Resumen de las consideraciones sobre la clasificación de la severidad.

La severidad de las alteraciones de la función pulmonar se basa en el FEV₁% pred. Esto no es aplicable a las obstrucciones de vías aéreas superiores. Además de ello, puede no ser adecuado para la comparación entre diferentes enfermedades o condiciones pulmonares.

El FEV₁ puede no identificar adecuadamente la severidad de una alteración, especialmente en los estadios más severos de las enfermedades.

El FEV₁% pred. se correlaciona escasamente con los síntomas y, por sí solo, puede no predecir con exactitud la severidad clínica o el pronóstico para un paciente individual.

La hiperinsuflación pulmonar y la presencia de limitaciones al flujo espiratorio durante la ventilación en reposo pueden ser útil para clasificar la severidad del deterioro de la función pulmonar.

FEV₁: volumen espiratorio forzado en el primer segundo; % pred: % del valor de referencia

No existe consenso acerca del fármaco, la dosis o modo de administración de broncodilatadores en el laboratorio de función pulmonar. Sin embargo, cuando se utiliza un inhalador MDI (*metered dose inhaler*, inhalador de dosis), se proponen los procedimientos siguientes para minimizar las diferencias intra e interlaboratorios. Se recomiendan los β_2 -agonistas de acción corta, como el salbutamol. Deben administrarse cuatro dosis separadas de 100 μg a través de un inhalador utilizando un espaciador. La prueba debe repetirse después de un periodo de 15 minutos. Si la prueba broncodilatadora se realiza para valorar los posibles efectos beneficiosos de un fármaco específico, éste debe administrarse en la misma dosis y a través de la misma vía que en su uso clínico, y el lapso de tiempo entre la administración y la repetición de las mediciones espirométricas debe reflejar el tiempo de acción descrito para este fármaco.

El primer paso en la interpretación de una prueba broncodilatadora es determinar si ha ocurrido algún cambio por encima de la variación aleatoria. Los cambios porcentuales en la FVC y el FEV₁ después de la administración de broncodilatadores en estudios en población general¹⁰⁸⁻¹¹⁰ y en

poblaciones de pacientes^{101,111-113} se resumen en la Tabla 8. Los estudios muestran una tendencia de la respuesta broncodilatadora calculada a aumentar con el descenso de la VC o el FEV₁ inicial, independientemente de si la respuesta era considerada en términos absolutos o como porcentaje del valor inicial. Las respuestas broncodilatadoras en los estudios clínicos son, por lo tanto, algo superiores a las observadas en los estudios realizados en una población general.

No existe un consenso claro sobre en qué consiste la reversibilidad en sujetos con obstrucción del flujo aéreo^{111,114}. En parte, ello es debido a que no existe un consenso sobre cómo debe expresarse la respuesta broncodilatadora, las variables a utilizar y, finalmente, tipo, dosis y modo de inhalación del agente broncodilatador. Los tres métodos más comunes de expresar la respuesta broncodilatadora son el porcentaje sobre el valor espirométrico inicial, el porcentaje sobre el valor de referencia y el cambio en valor absoluto.

Se ha descrito que expresar el cambio en el FEV₁ y/o la FVC como porcentaje de sus valores de referencia tiene ventajas respecto al porcentaje de cambio sobre el valor basal¹¹⁵. Cuando se utiliza el criterio del porcentaje de cambio

Tabla 8. Selección de estudios de respuesta broncodilatadora.

Población	Agente/ modo de administración	FVC	FEV1	MEF25-75% o MEF50%	Comentarios
Selección de estudios poblacionales					
1063 sujetos 8-74 a. edad: población general ¹⁰⁸	IP 2 inhalaciones con MDI	10,7% (0,40L)	7,7% (0,31L)	20%	Percentil 95 para la variación porcentual respecto al valor basal
2609 sujetos; muestra aleatoria de 3 áreas en Alberta, Canadá ¹⁰⁹	TB 500 μg con espaciador		Varones 9% (0,34 L); mujeres 9% (0,22 L)		Percentil 95 para la variación porcentual respecto al valor basal en asintomáticos no fumadores con FEV ₁ >80% pred
75 sujetos normales seleccionados ¹¹⁰	2 inhalaciones con MDI	5,1% (0,23 L)	10,1% (0,36 L)	48,3%	CL 95% superior (dos colas) para la variación porcentual respecto al valor basal
Selección de estudios en pacientes					
40 pacientes referidos a laboratorio PFT ¹¹²	Placebo	14,9% (0,34 L)	12,3% (0,18 L)	45,1%	95% del CI superior de cambio después de placebo
985 pacientes con EPOC en el estudio IPPB ¹¹¹	IP 250 μg con nebulizador		15%		Porcentaje de cambio respecto al valor basal
150 pacientes con obstrucción de vías aéreas ¹¹³	SB 200 μg o TB 500 μg con MDI	15% (0,33 L)	10% (0,16 L)		CI 95% para el cambio absoluto
78 pacientes con EPOC/ asma ¹⁰¹	SB 200 μg con MDI	14% (0,51L)	15% (0,25L)		CL 95% porcentaje de cambio respecto al valor basal

FVC: capacidad vital forzada; FEV₁: volumen espiratorio forzado en el primer segundo; MEF25-75%: flujo medio entre el 25% y el 75% de la FVC; MEF50%: flujo al 50% de la FVC; IP: isoproterenol; MDI: inhalador de dosis; TB: terbutalina; %pred: % del valor de referencia; SB: salbutamol; CL: límites de confianza; PFT: pruebas de función pulmonar; CI: intervalo de confianza; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; IPPB: respiración con presión positiva intermitente; Otras variables como en Tabla 6.

sobre el valor basal, la mayoría de expertos requieren un incremento del 12% al 15% en el FEV₁ y/o FVC para definir una respuesta significativa. Es probable que respuestas por debajo del 8% (o <150mL) estén dentro de la variabilidad de las mediciones^{107,115}. Se recomienda el uso del cambio porcentual respecto a los valores basales y los cambios absolutos en el FEV₁ y/o la FVC en un sujeto individual para identificar una respuesta broncodilatadora positiva. Valores de por encima del 12% y de 200mL comparados con los valores basales durante una única prueba broncodilatadora sugieren una broncodilatación 'significativa'. Si el cambio en el FEV₁ no es significativo, una disminución de la hiperinsuflación pulmonar puede indicar una respuesta significativa¹⁰¹. La falta de respuesta a una prueba broncodilatadora en un laboratorio de función pulmonar no excluye una respuesta clínica a un tratamiento broncodilatador.

EL MEF_{25-75%} es una prueba espirométrica altamente variable, en parte porque depende de la FVC, que aumenta con el tiempo espiratorio en los individuos con obstrucción. Si la FVC cambia, el MEF_{25-75%} post-broncodilatador no es comparable con el que se ha medido antes del broncodilatador. Para solventar este problema, se ha propuesto ajustar el MEF_{25-75%} por el volumen^{116,117}. Al menos dos estudios han evaluado la utilidad del MEF_{25-75%}. Los resultados fueron decepcionantes; únicamente un 8% de los asmáticos¹¹⁷ y un 7% de los pacientes con EPOC fueron identificados como fuera del rango esperado únicamente a partir del criterio del MEF_{25-75%}. Algunas pruebas como el índice FEV₁/VC y los flujos instantáneos medidos en alguna fracción de la VC también pueden llevar a interpretaciones erróneas de la respuesta broncodilatadora si no se tienen en consideración las variaciones del tiempo espiratorio y si los flujos no son medidos al mismo volumen por debajo de la TLC.

Si la variación está por encima del umbral de la variabilidad natural, entonces el siguiente paso es determinar si esta variación es clínicamente importante. Este aspecto de la interpretación es difícil de definir y depende de las razones que motivaron la realización de la prueba. Por ejemplo, incluso si los asmáticos tienden a mostrar un mayor incremento en el flujo y volumen después de inhalar un agente broncodilatador en mayor medida que los pacientes con EPOC, la respuesta a broncodilatadores nunca se ha revelado capaz de discernir claramente ambas clases de pacientes^{101,109,111,114}. Además de ello, se debe reconocer que respuestas muy por debajo de los umbrales significativos pueden asociarse a una mejoría de los síntomas y la actividad funcional del paciente¹¹⁸. Las posibles razones se discuten a continuación.

Con frecuencia, las respuestas a un tratamiento broncodilatador son subestimadas de manera poco predecible en base al FEV₁ y/o la FVC en comparación con la resistencia de las vías aéreas o el flujo medido durante las maniobras de espiración forzada iniciadas a partir de un volumen por debajo de la TLC (maniobras de flujo-volumen espiratorios parciales), tanto en sujetos sanos como en pacientes con obstrucción crónica del flujo aéreo^{8,101,102,119-122}. Estos hallazgos son probablemente debidos al hecho que las inhalaciones profundas tienden a reducir el calibre de las vías aéreas, especialmente después de la administración de un broncodilatador^{101,120}. En pacientes con obstrucción al flujo aéreo, el incremento del flujo aéreo después de una broncodilata-

Tabla 9. Resumen de procedimientos relacionados con la respuesta broncodilatadora.

Procedimientos recomendados para minimizar las diferencias intra- e inter-laboratorio:

Medir de la función pulmonar basal

Administrar salbutamol en 4 dosis separadas de 100 µg, utilizando un espaciador

Medir de nuevo la función pulmonar a los 15 minutos. Si se desea evaluar los beneficios potenciales de un broncodilatador diferente, utilizar la misma dosis y la misma vía que en la práctica clínica. El tiempo de espera puede ser mayor para algunos broncodilatadores.

Un incremento del FEV₁ y/o la FVC ≥ 12% del control y ≥ 200 mL constituye una respuesta broncodilatadora positiva

En ausencia de un incremento significativo en el FEV₁ y/o la FVC, una mejora de los parámetros de función pulmonar dentro del rango de la ventilación en reposo, como un incremento de los flujos parciales y disminución de la hiperinsuflación pulmonar, pueden explicar una disminución de la disnea.

La falta de respuesta broncodilatadora en el laboratorio de función pulmonar no excluye una respuesta clínica al tratamiento broncodilatador

FEV₁: volumen espiratorio forzado en el primer segundo FVC: capacidad vital forzada

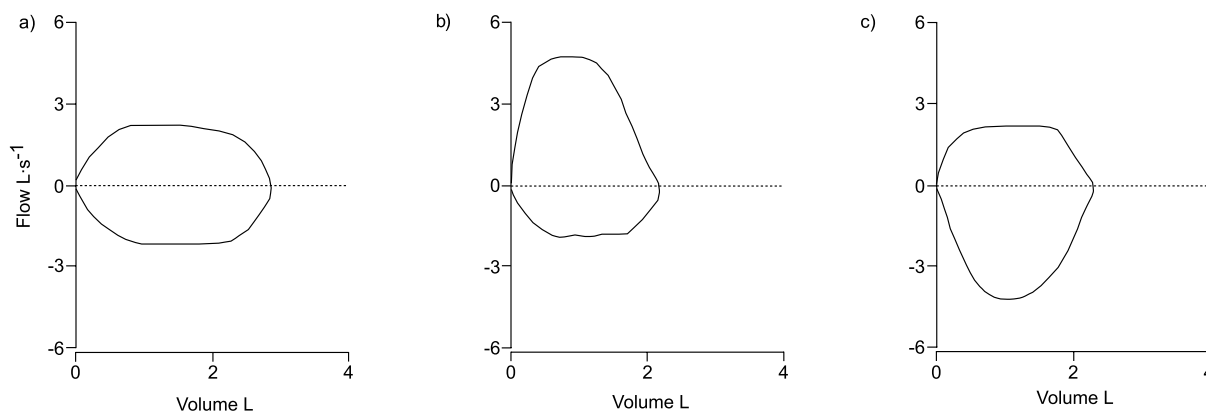
ción se asocia frecuentemente a un descenso de la FRC o un incremento de la IC de similares características en reposo y durante el ejercicio^{101,123}. La mejoría de los parámetros de función pulmonar, dentro del rango de la respiración en reposo y sin estar precedida por una respiración profunda, puede explicar la disminución de la disnea después de inhalar un broncodilatador, a pesar de una variación mínima o inexistente del FEV₁ y/o FVC. Se han descrito variaciones intraindividuales a corto plazo para los flujos parciales y la IC¹⁰¹. Así pues, la falta de incremento del FEV₁ y/o FVC después de un broncodilatador no es una razón válida para impedir una prueba clínica empírica, de una a ocho semanas, con medicación broncoactiva.

Un incremento aislado del FEV₁ (por encima del 12% del control y de 200 mL) no debido a un incremento del tiempo espiratorio después de la administración de salbutamol es un signo de broncodilatación¹²⁴. Esto puede estar relacionado, en parte, con el hecho de que las inhalaciones profundas tienden a reducir el calibre de las vías aéreas y/o la rigidez de las paredes de las vías aéreas, especialmente después de la administración de un broncodilatador^{101,120}.

La Tabla 9 resume los procedimientos propuestos para los laboratorios de función pulmonar en relación a la prueba broncodilatadora.

OBSTRUCCIÓN DE LAS VÍAS AÉREAS CENTRALES Y SUPERIORES

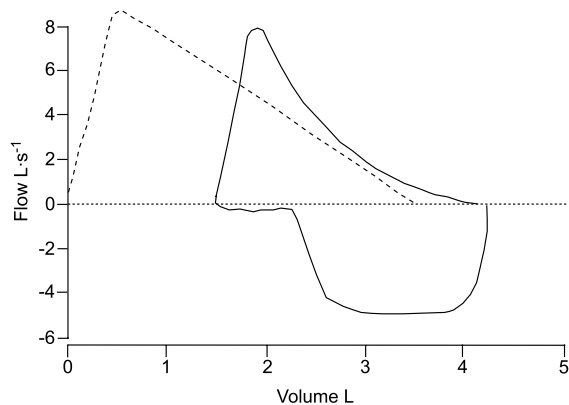
La obstrucción de las vías aéreas centrales y la UAO pueden producirse a nivel de las vías extratorácicas (faringe, laringe, porción extratorácica de la tráquea) e intratorácicas (tráquea intratorácica, bronquios principales). Esta situación

Figura 3. Ejemplos idealizados de la obstrucción de vías aéreas: (a) fija, (b) variable extratorácica, y (c) variable intratorácica

normalmente no produce un descenso del FEV_1 y/o la FVC, pero el PEF puede verse severamente afectado. Así pues, un incremento en el índice FEV_1 dividido por PEF ($mL \cdot L^{-1} \cdot min^{-1}$) puede alertar al clínico de la necesidad de examinar una curva de flujo-volumen inspiratoria y espiratoria¹²⁵. Un valor por encima de 8 sugiere la presencia de obstrucción de las vías aéreas centrales o superiores¹²⁶. Este índice también puede verse afectado por un bajo esfuerzo inicial.

Es necesario realizar al menos tres curvas de flujo-volumen inspiratorio forzado y espiratorio forzado, máximas y repetibles, para evaluar la obstrucción de vías aéreas centrales o superiores. Es de vital importancia que los esfuerzos

Figura 4. Ejemplo de obstrucción unilateral del bronquio principal debido a un mecanismo tipo valvular que ocluye el bronquio principal izquierdo durante la inspiración a consecuencia de una cicatriz quirúrgica. Hay un retraso en el llenado de aire hacia el final de la inspiración forzada que evidencia la obstrucción variable unilateral del bronquio principal (volumen espiratorio forzado en el primer segundo (FEV_1): 76%; FEV_1 /capacidad vital (VC): 70%; flujo pico espiratorio (PEF): 93%; capacidad pulmonar total (TLC): 80%).



-----: asa de flujo-volumen espiratorio predictiva
 —: asas de flujo-volumen máximas inspiratoria y espiratoria registradas.

inspiratorio y espiratorio del paciente se acerquen al máximo y que el técnico lo documente en las notas cualitativas de la prueba. Cuando el esfuerzo del paciente es bueno, el patrón de una meseta repetible en el flujo inspiratorio forzado, con o sin una meseta en el flujo espiratorio forzado, sugiere una obstrucción variable de las vías aéreas centrales o superiores (Figura 3). A la inversa, el patrón de una meseta repetible en el flujo espiratorio forzado, junto a la inexistencia de una meseta en el flujo inspiratorio forzado, sugiere una obstrucción variable de las vías aéreas centrales intratorácicas o superiores. El patrón de una meseta repetible a un flujo similar tanto en los flujos forzados inspiratorio como espiratorio sugiere una obstrucción fija de las vías aéreas centrales o superiores (Figura 3).

En general, el flujo inspiratorio máximo está muy disminuido en las obstrucciones de las vías aéreas extratorácicas, debido a que la presión alrededor de las vías aéreas (que es casi igual que la atmosférica) no puede oponerse a la presión negativa intraluminal generada durante el esfuerzo inspiratorio. Por el contrario, se ve poco afectado en una obstrucción intratorácica de las vías aéreas, puesto que la presión alrededor de las vías aéreas intratorácicas (que es cercana a la presión pleural) se opone fuertemente a la presión negativa intraluminal durante la inspiración, limitando de este modo los efectos de la obstrucción del flujo. En la obstrucción unilateral de un bronquio principal, una situación infrecuente, el flujo máximo inspiratorio tiende a ser más elevado al principio que hacia el final de la inspiración forzada, debido al retraso en el llenado de gas (Figura 4).

El flujo espiratorio máximo a alto volumen pulmonar (especialmente el flujo pico) se ve generalmente disminuido tanto en las lesiones intratorácicas como en las extratorácicas¹²⁶⁻¹²⁹. Por el contrario, los flujos máximos pueden ser normales en presencia de una lesión variable, como por ejemplo la parálisis de cuerda vocal. Las oscilaciones del flujo (en un patrón de dientes de sierra) pueden observarse ocasionalmente tanto en la fase inspiratoria como espiratoria, y probablemente representan una inestabilidad mecánica de la pared de las vías aéreas.

Los efectos de las lesiones anatómicas o funcionales sobre los flujos máximos dependen de la localización de la

Tabla 10. Parámetros de función pulmonar capaces de diferenciar la obstrucción extratorácica de la intratorácica.

Obstrucción extratorácica		Obstrucción intratorácica	
	Fija	Variable	
PEF	Disminuido	Normal o disminuido	Disminuido
MIF ₅₀	Disminuido	Disminuido	Normal o disminuido
MIF ₅₀ /MEF ₅₀	~1	<1	>1

PEF: flujo pico espiratorio; MIF50: flujo máximo inspiratorio al 50% de la capacidad vital forzada (FVC); MEF50: flujo máximo espiratorio al 50% de la FVC

obstrucción, tipo de lesión (variable o fija) y la extensión de la obstrucción anatómica^{61,127,130}. En las Figuras 3 y 4 se muestran casos típicos de obstrucción de las vías aéreas extra- e intratorácicas centrales o superiores. La ausencia de patrones espirométricos clásicos de obstrucción de las vías aéreas centrales no predice de manera precisa la ausencia de patología. A resultas de ello, los clínicos necesitan mantener un alto grado de sospecha de este problema, y referir los casos sospechosos para un examen visual de las vías aéreas. Los autores consideramos que, si bien las curvas de flujo-volumen máximo inspiratorio y espiratorio pueden ser de gran ayuda para los clínicos al alertar sobre la posibilidad de una obstrucción de las vías aéreas centrales o superiores, las técnicas endoscópicas y de diagnóstico por imagen son el paso siguiente para confirmar dicha disfunción.

Los parámetros presentados en la Tabla 10 pueden ayudar a distinguir entre las obstrucciones intratorácicas y extratorácicas de la vía aérea. Por su parte, la Tabla 11 resume los aspectos más relevantes de las UAO.

INTERPRETACIÓN DE LAS VARIACIONES DE LA FUNCIÓN PULMONAR

La evaluación de los cambios de la función pulmonar de un individuo después de una intervención o a lo largo del tiempo es muchas veces más valiosa desde el punto de vista clínico que una única comparación con unos valores de referencia externos (valores de referencia). No es fácil determinar si un cambio refleja un cambio real en la situación pulmonar o es únicamente resultado de la variabilidad de la prueba. Todas las mediciones pulmonares tienden a ser más

variables cuando se realizan con semanas o meses de separación que cuando se repiten dentro de la misma sesión de pruebas o incluso a diario^{25,131}. La repetibilidad a corto plazo de los parámetros a seguir debe medirse utilizando controles biológicos. Esto es especialmente importante para la DL_{CO} ^{132,133}, puesto que pequeños errores en la medición de los flujos inspiratorios o de las concentraciones de gas exhalado se traducen en grandes errores de la DL_{CO} . La variabilidad de las mediciones de los volúmenes pulmonares ha sido revisada recientemente¹³⁴.

El método óptimo para expresar la variabilidad a corto plazo (ruido de medición) es calcular el coeficiente de repetibilidad (CR) en lugar del más popular coeficiente de variación¹³⁵. La variación medida en un paciente individual que queda por fuera del CR para un parámetro determinado puede ser considerada significativa. El CR puede expresarse como un valor absoluto (como 0,33 L para el FEV_1 o 5 unidades para la DL_{CO})¹³⁶ o como porcentaje del valor medio (como 11% para el FEV_1)¹³⁷.

Es más probable que el cambio observado sea real cuando se manifiesta en más de dos mediciones realizadas a lo largo del tiempo. Tal y como se muestra en la Tabla 12, los cambios significativos, tanto estadísticos como biológicos, varían según el parámetro, el periodo de tiempo y el tipo de paciente. Cuando únicamente se dispone de dos pruebas para evaluar la variación, la gran variabilidad necesita cambios relativamente grandes para tener la confianza de que se ha producido realmente un cambio significativo. Así pues, en sujetos con una función pulmonar relativamente 'normal', los cambios interanuales en el FEV_1 en un año deben superar el 15% para tener la confianza de que ha ocurrido un cambio clínicamente significativo⁵.

Para el seguimiento de las variaciones de función pulmonar, el FEV_1 tiene la ventaja de ser el parámetro de función pulmonar más repetible y que mide los cambios tanto en las enfermedades pulmonares obstructivas como restrictivas. Las variaciones a corto plazo entre dos mediciones por encima del 12% y de 0.2 L en el FEV_1 son por lo general estadísticamente significativas y pueden ser clínicamente importantes. Los cambios ligeramente por debajo de estos límites pueden, quizás, ser igualmente significativos, dependiendo de la reproducibilidad de los resultados pre- y postbroncodilatador. Otros parámetros como la VC, IC, TLC y DL_{CO} pueden ser también vigilados en pacientes con ILD (enfermedad pulmonar intersticial) o EPOC severa^{138,140-142}. Pruebas como la VC y FVC pueden ser relevantes para la EPOC porque pueden aumentar aunque el FEV_1 no lo haga, y cambios en la DL_{CO} ,

Tabla 11. Resumen de los aspectos relativos a la obstrucción de vías aéreas centrales o superiores.

Los técnicos deben esforzarse en conseguir PEFs y maniobras inspiratorias forzadas máximas y repetibles si hay una razón clínica o espirométrica para sospechar una obstrucción de las vías aéreas superiores.

Hay que saber cómo distinguir una obstrucción de las vías aéreas intratorácica de una extratorácica (Tabla 10).

Confirmar la presencia de obstrucción de las vías aéreas centrales o superiores mediante técnicas de diagnóstico por imagen o endoscópicas.

PEF: flujo pico espiratorio

Tabla 12. Cambios longitudinales significativos para la capacidad vital forzada (FVC), volumen espiratorio forzado en el primer segundo (FEV_1), flujo mesoespiratorio ($MEF_{25-75\%}$) y capacidad de difusión de monóxido de carbono (DL_{CO}).

	FVC	FEV1	MEF25-75%	DL _{CO}
En un mismo día				
Sujetos normales	≥5	≥5	≥13	>7%
Sujetos con EPOC	≥11	≥13	≥23	
Semana a semana				
Sujetos normales	≥11	≥12	≥21	>6 unidades
Sujetos con EPOC	≥20	≥20	≥30	>4 unidades
Año a año (interanual)				
	≥15	≥15		>10%

Las variables son las mismas que en las Tablas 6 y 8. Los resultados de la espirometría se han redondeado a la cifra entera más próxima^{25,128}. La variabilidad diaria de la DL_{CO} proviene de un estudio de la variación diurna en no fumadores sanos¹³³. El coeficiente de repetibilidad (CR) semana a semana se presenta para la DL_{CO} en unidades de $mL \cdot min^{-1} \cdot mmHg^{-1}$, calculado a partir de CRs originalmente expresados en $mmol \cdot min^{-1} \cdot kPa^{-1}$ 138. La variabilidad interanual de los adultos sanos se presenta en base al intervalo de confianza del 95%¹³⁹. Los CRs de las pruebas de repetibilidad realizadas en cada laboratorio de función pulmonar deberían ser substituidos por los valores de esta tabla. EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

en ausencia de cambios en las variables espirométricas pueden ser clínicamente importantes. De nuevo, cuantos más índices de función pulmonar son seguidos simultáneamente, el riesgo de detección de cambios debidos a falsos positivos se incrementa.

El clínico que ve al paciente puede muchas veces interpretar los resultados de pruebas seriadas de una manera útil, que no es representable a través de un simple algoritmo. Dependiendo de la situación clínica, una tendencia hacia el cambio, aunque no resulte estadísticamente significativo, en la función pulmonar puede tener importancia clínica. Por ejemplo, unos valores aparentemente estables pueden tranquilizar al paciente que padece una enfermedad que tiende a progresar rápidamente. Los mismos resultados, sin embar-

go, pueden ser desalentadores cuando se está tratando una enfermedad en la que se esperaba una mejora espectacular con el tratamiento. Por otro lado, una variación estadísticamente significativa puede no tener una importancia clínica para el paciente. Los errores más importantes ocurren cuando se intenta interpretar cambios consecutivos en sujetos sin enfermedad, porque la variabilidad de la prueba normalmente excederá el descenso anual real, y es difícil calcular un decremento fiable en individuos sanos sin un seguimiento prolongado¹⁴³.

La variabilidad de las pruebas puede reducirse si se siguen estrictamente estándares y guías de función pulmonar. Los gráficos simples (por ejemplo de tendencia) de la función pulmonar a lo largo del tiempo pueden proporcionar información adicional para ayudar a discernir entre el cambio real en la función pulmonar y cambios debidos a ruido de medición. Se ha propuesto la medición del descenso de la función pulmonar como medio para identificar individuos (como los fumadores) que están perdiendo función a un ritmo excesivo. De cualquier manera, es muy difícil establecer un ritmo acelerado de pérdida en un individuo, y requiere

Tabla 13. Resumen de las consideraciones acerca de la interpretación de las variaciones de la función pulmonar.

Conocer los posibles cambios longitudinales significativos en los parámetros de función pulmonar (Tabla 12).

Las mediciones múltiples a lo largo del tiempo pueden reflejar con mayor certeza un cambio real en la función pulmonar que la comparación de dos mediciones.

Cuando se consideran demasiados índices de función pulmonar simultáneamente, aumenta el riesgo de falsos positivos.

La interpretación clínica de pruebas en serie no debe basarse únicamente en el coeficiente de repetibilidad, sino también en los hallazgos clínicos.

Tabla 14. Grado de severidad del descenso de la capacidad de difusión para el monóxido de carbono (DL_{CO}).

Grado de severidad	DL_{CO} %pred
Leve	>60% y < LLN
Moderada	40-60%
Severa	<40%

% pred: % del valor de referencia; LLN: límite inferior de la normalidad

Tabla 15. Resumen de las consideraciones sobre la interpretación de la capacidad de difusión de monóxido de carbono (DL_{CO}).

Referirse al esquema de clasificación de la severidad de las reducciones de la DL_{CO} (Tabla 14).

El interpretar la DL_{CO} junto con la espirometría y los volúmenes pulmonares puede ayudar a diagnosticar la patología subyacente (Fig. 2).

Es importante ajustar la DL_{CO} para cambios en la hemoglobina y carboxihemoglobina.

La relación entre la DL_{CO} y el volumen pulmonar no es lineal, por lo que la DL_{CO}/VA o la DL_{CO}/TLC no constituyen una manera correcta para normalizar la DL_{CO} para el volumen pulmonar.

Podrían considerarse ajustes no lineales, pero primero debe establecerse su utilidad clínica antes de poder recomendarlos.

VA: volumen alveolar; TLC: capacidad pulmonar total

Tabla 16. Relación de abreviaturas y significados.

ATPD	Temperatura ambiente, presión ambiental y seco
ATPS	Temperatura ambiente y presión saturada con vapor de agua
BTPS	Temperatura corporal (37°C), presión ambiental, saturada con vapor de agua
C	Centígrado
CFC	Clorofluorocarbonos
cm	Centímetros
COHb	Carboxihemoglobina
$D_{L,CO}$	Capacidad de difusión pulmonar medida usando monóxido de carbono, también conocido como factor de transferencia
$D_{L,CO} VA$	Capacidad de difusión para el monóxido de carbono por unidad de volumen alveolar, también conocida como K_{CO}
DM	Capacidad de difusión de membrana
DT	Tiempo de demora/alargamiento del flujo > 90% del PEF
EFL	Limitación del flujo espiratorio
ERV	Volumen de reserva espiratoria
EV	Volumen extrapolado
EVC	Capacidad vital espiratoria
$F_{A,X}$	Fracción del gas X en el gas alveolar
$F_{A,X,t}$	Fracción alveolar del gs X en el momento t
FEF 25-75%	Flujo espiratorio forzado medio entre el 25% y el 75% de la FVC
FEF _x %	Flujo espiratorio forzado instantáneo cuando se ha espirado el x% de la FVC
FEV ₁	Volumen espiratorio forzado en un segundo
FEV _t	Volumen espiratorio forzado en t segundos
$F_{E,X}$	Fracción de gas X espirado
FIF _x %	Flujo espiratorio forzado instantáneo en el punto en que se ha espirado el x% de la FVC
$F_{I,x}$	Fracción de gas X inspirado
FIVC	Capacidad vital inspiratoria forzada
FRC	Capacidad residual funcional
FVC	Capacidad vital forzada
H ₂ O	Agua
Hb	Hemoglobina
Hg	Mercurio
Hz	Herzios; ciclos por segundo
IC	Capacidad inspiratoria
IVC	Capacidad vital inspiratoria
K_{CO}	Coefficiente de transferencia pulmonar (D_{LCO}/VA)
kg	Kilogramo
kPa	Kilopascal
L	Litros
$L \cdot \text{min}^{-1}$	Litros por minuto
$L \cdot \text{s}^{-1}$	Litros por segundo
lb	Libras (peso)
MFVL	Asa de flujo-volumen máxima
MEF _x %	Flujo espiratorio forzado instantáneo máximo cuando queda por espirar el X% de la FVC
mg	Miligramos
MVV	Ventilación voluntaria máxima
P_{A,O_2}	Presión parcial de oxígeno alveolar
PB	Presión barométrica
PEF	Flujo pico espiratorio
P_{H_2O}	Presión parcial de vapor de agua
P_{I,O_2}	Presión parcial de oxígeno inspirado
θ (theta)	Absorción específica de CO por la sangre
RT	Tiempo de incremento del 10% al 90% del PEF
RV	Volumen residual
s	Segundo
STPD	Temperatura (273 K, 0°C), presión (101,3 kPa, 760 mmHg) estándares y seco
TB	Tuberculosis
TGV (o V_{TG})	Volumen de gas torácico
tI	Tiempo tomado para la inspiración
TLC	Capacidad pulmonar total
Tr	Gas trazador
t_{tot}	Tiempo total del ciclo respiratorio
VA	Volumen alveolar
$V_{A,eff}$	Volumen alveolar efectivo
VC	Capacidad vital
VC	Volumen sanguíneo de los capilares pulmonares
VD	Volumen de espacio muerto
VI	Volumen inspiratorio
VS	Volumen del gas muestra espirado
μg	Microgramos

varias mediciones a lo largo de varios años, acompañadas de un meticuloso control de la calidad de las mediciones.

La Tabla 13 resume las principales consideraciones a tener en cuenta en la interpretación de las variaciones de la función pulmonar.

INTERPRETACIÓN DE LA DL_{CO}

Debe utilizarse el percentil 5 inferior de la población de referencia como límite inferior de la normalidad para la DL_{CO} y K_{CO} (si se utiliza esta última). La Tabla 14 presenta un esquema para clasificar la severidad de las reducciones de la DL_{CO} . La importancia fisiopatológica de esta prueba ha sido revisada recientemente^{144,145}.

La interpretación de la DL_{CO} , junto a la valoración de la espirometría y los volúmenes pulmonares, puede ayudar a diagnosticar la enfermedad subyacente (Figura 2). Por ejemplo, una espirometría y volúmenes pulmonares normales asociados a una disminución de la DL_{CO} pueden sugerir anemia, enfermedades vasculares pulmonares, ILD inicial o enfisema inicial. En presencia de restricción, una DL_{CO} normal puede ser compatible con enfermedades de la pared torácica o neuromusculares, mientras que si está disminuida sugiere una ILD. En presencia de obstrucción del flujo aéreo, una DL_{CO} disminuida sugiere enfisema¹⁴⁶, aunque la obstrucción de vía aérea y una DL_{CO} baja también puede observarse en la linfangioleiomiomatosis¹⁴⁷. Los pacientes con ILD, sarcoidosis y fibrosis pulmonar normalmente tienen una baja DL_{CO} ^{135-137,140}. También se observa una baja DL_{CO} en pacientes con enfermedad pulmonar tromboembólica crónica, hipertensión pulmonar primaria¹⁴⁸ y otras enfermedades vasculares pulmonares. Estos pacientes, además, pueden tener o no una restricción de los volúmenes pulmonares¹⁴⁹.

Una DL_{CO} elevada se asocia con el asma¹⁵⁰, la obesidad¹⁵¹ y la hemorragia intrapulmonar¹⁵².

Es importante ajustar la DL_{CO} para cambios en la hemoglobina y carboxihemoglobina, especialmente en situaciones en las que los pacientes están siendo monitorizados por una posible toxicidad medicamentosa, y cuando la hemoglobina está sujeta a grandes variaciones (por ejemplo, en la quimioterapia por cáncer).

El ajuste de la DL_{CO} por volumen pulmonar utilizando DL_{CO} / VA o DL_{CO} / TLC es controvertido^{153,154}. Conceptualmente, una pérdida de la DL_{CO} mucho menor a una pérdida de volumen (baja DL_{CO} pero alto DL_{CO} / VA) puede sugerir una alteración extraparenquimatosa, como una neumectomía o una restricción de la pared torácica, mientras que una pérdida de la DL_{CO} que es mucho mayor que la pérdida de volumen (baja DL_{CO} y bajo DL_{CO} / VA) puede sugerir alteraciones parenquimatosas. La relación entre la DL_{CO} y el volumen pulmonar, sin embargo, no es lineal y es marcadamente inferior a 1:1, así que estos índices simples, tal y como se han descrito tradicionalmente, no son una alternativa apropiada para normalizar la DL_{CO} según el volumen pulmonar¹⁵⁴⁻¹⁵⁹. Podrían considerarse ajustes no lineales, pero debe establecerse su utilidad clínica antes de poder recomendarlos. Mientras tanto, es recomendable seguir valorando DL_{CO} / VA y VA separadamente¹⁵³, ya que puede proporcionar información sobre la fisiopatología de

la enfermedad que no se puede obtener a partir de su producto, la DL_{CO} .

La Tabla 15 resume las principales consideraciones acerca de la interpretación de la DL_{CO} .

ABREVIATURAS

La Tabla 16 contiene el listado de las abreviaturas y sus significados utilizadas en esta serie de informes del Grupo de Trabajo.

AGRADECIMIENTOS

R. Pellegrino: Azienda Ospedaliera S. Croce e Carle, Cuneo, Italy; G. Viegi: CNR Institute of Clinical Physiology, Pisa, Italy; V. Brusasco: Università degli Studi di Genova, Genova, Italy; R.O. Crapo and R. Jensen: LDS Hospital, Salt Lake City, UT,

USA; F. Burgos: Hospital Clinic Villaruel, Barcelona, Spain; R. Casaburi: Harbor UCLA Medical Center, Torrance, CA, USA; A. Coates: Hospital for Sick Children, Toronto, ON, Canada; C.P.M. van der Grinten: University Hospital of Maastricht, Maastricht, the Netherlands; P. Gustafsson: Queen Silvias Children's Hospital, Gothenburg, Sweden; J. Hankinson: Hankinson Consulting, Inc., Valdosta, GA, USA; D.C. Johnson: Massachusetts General Hospital and Harvard Medical School, Boston, MA, USA; N. MacIntyre: Duke University Medical Center, Durham, NC, USA; R. McKay: Occupational Medicine, Cincinnati, OH, USA; M.R. Miller: University Hospital Birmingham NHS Trust, Birmingham, UK; D. Navajas: Lab Biofísica I Bioingeniería, Barcelona, Spain; O.F. Pedersen: University of Aarhus, Aarhus, Denmark; J. Wanger: Pharmaceutical Research Associates, Inc., Lenexa, KS, USA.

BIBLIOGRAFÍA

1. Miller MR, Crapo R, Hankinson J, et al. General considerations for lung function testing. *Eur Respir J.* 2005; 26: 153-161.
2. Miller MR, Hankinson J, Brusasco V, et al. Standardisation of spirometry. *Eur Respir J.* 2005; 26: 319-338.
3. Wanger J, Clausen JL, Coates A, et al. Standardisation of the measurement of lung volumes. *Eur Respir J.* 2005; 26: 511-522.
4. MacIntyre N, Crapo RO, Viegi G, et al. Standardisation of the single-breath determination of carbon monoxide uptake in the lung. *Eur Respir J.* 2005; 26: 720-735.
5. American Thoracic Society. Lung Function Testing: Selection of Reference Values and Interpretative Strategies. *Am Rev Respir Dis.* 1991; 144: 1202-1218.
6. Solberg HE, Grasbeck R. Reference values. *Adv Clin Chem.* 1989; 27: 1-79.
7. Stocks J, Quanjer PH. Reference values for residual volume, functional residual capacity and total lung capacity. *Eur Respir J.* 1995; 8: 492-506.
8. Quanjer PH, Tammeling GJ, Cotes JE, Pedersen OF, Peslin R, Yernault JC. Lung volumes and forced ventilatory flows. Report Working Party Standardization of Lung Function Tests, European Community

- for Steel and Coal. Official Statement of the European Respiratory Society. *Eur Respir J*. 1993; 6: Suppl. 16, 5–40.
9. Lohman TG, Roche AF, Martorell R, eds. Anthropometric standardization reference manual. Human Kinetics Books 1988; pp. 1–55.
 10. Aggarwal AN, Gupta D, Jindal SK. Interpreting spirometric data: impact of substitution of arm span for standing height in adults from North India. *Chest*. 1999; 115: 557–562.
 11. Parker JM, Dillard TA, Phillips YY. Arm span-height relationships in patients referred for spirometry. *Am J Respir Crit Care Med*. 1996; 154: 533–536.
 12. Hankinson JL, Odencratz JR, Fedan KB. Spirometric reference values from a sample of the general US population. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999; 159: 179–187.
 13. Korotzer B, Ong S, Hansen JE. Ethnic differences in pulmonary function in healthy nonsmoking Asian-Americans and European-Americans. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000; 161: 1101–1108.
 14. Sharp DS, Enright PL, Chiu D, Burchfiel CM, Rodriguez BL, Curb JD. Reference values for pulmonary function tests of Japanese-American men aged 71–90 years. *Am J Respir Crit Care Med*. 1996; 153: 805–811.
 15. Harik-Khan RI, Fleg JL, Muller DC, Wise RA. The effect of anthropometric and socioeconomic factors on the racial difference in lung function. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002; 164: 1647–1654.
 16. Roca J, Burgos F, Sunyer J, et al. Reference values for forced spirometry. Group of the European Community Respiratory Health Survey. *Eur Respir J*. 1998; 11: 1354–1362.
 17. Langhammer A, Johnsen R, Gulsvik A, Holmen TL, Bjermer L. Forced spirometry reference values for Norwegian adults: the Bronchial Obstruction in Nord-Trøndelag study. *Eur Respir J*. 2001; 18: 770–779.
 18. Jensen RL, Crapo RO, Flint AK, Howell HM. Problems in selecting representative reference values for spirometry. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002; 165: A200.
 19. Hardie JA, Buist AS, Vollmer WM, Ellingsen I, Bakke PS, Morkve O. Risk of over-diagnosis of COPD in asymptomatic elderly never-smokers. *Eur Respir J*. 2002; 20: 1117–1122.
 20. Quanjer PH. Standardized Lung Function Testing. *Bull Eur Physiopathol*. 1983; 19: Suppl. 5, 22–27.
 21. American Thoracic Society. Standardization of Spirometry: 1994 update. *Am J Respir Crit Care Med*. 1995; 152: 1107–1136.
 22. Enright PL, Kronmal RA, Higgins M, Schenker M, Haponik EF. Spirometry reference values for women and men 65 to 85 years of age. Cardiovascular health study. *Am Rev Respir Dis*. 1993; 147: 125–133.
 23. Glindmeyer HW, Lefante JJ, McColloster C, Jones RN, Weill H. Blue-collar normative spirometric values for Caucasian and African-American men and women aged 18 to 65. *Am J Respir Crit Care Med*. 1995; 151: 412–422.
 24. Sherrill DL, Lebowitz MD, Knudson RJ, Burrows B. Methodology for generating continuous prediction equations for pulmonary function measures. *Comput Biomed Res*. 1991; 24: 249–260.
 25. Burrows B, Lebowitz MD, Camilli AE, Knudson RJ. Longitudinal changes in forced expiratory volume in one second in adults. Methodologic considerations and findings in healthy nonsmokers. *Am Rev Respir Dis*. 1986; 133: 974–980.
 26. Ware JH, Dockery DW, Louis TA, Xu XP, Ferris BG Jr, Speizer FE. Longitudinal and cross-sectional estimates of pulmonary function decline in never-smoking adults. *Am J Epidemiol*. 1990; 132: 685–700.
 27. Sherrill DL, Lebowitz MD, Knudson RJ, Burrows B. Continuous longitudinal regression equations for pulmonary function measures. *Eur Respir J*. 1992; 5: 452–462.
 28. Pistelli F, Bottai M, Viegi G, et al. Smooth reference equations for slow vital capacity and flow-volume curve indexes. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000; 161: 899–905.
 29. Wang X, Dockery DW, Wypij D, Fay ME, Ferris BG Jr. Pulmonary function between 6 and 18 years of age. *Pediatr Pulmonol*. 1993; 15: 75–88.
 30. Quanjer PH, Stocks J, Polgar G, Wise M, Karlberg J, Borsboom G. Compilation of reference values for lung function measurements in children. *Eur Respir J*. 1989; 1: Suppl. 4, 184S–261S.
 31. Degroodt EG, Quanjer PH, Wise ME, Van Zomeren BC. Changing relationships between stature and lung volumes during puberty. *Respir Physiol*. 1986; 65: 139–153.
 32. Borsboom GJ, van Pelt W, Quanjer PH. Pubertal growth curves of ventilatory function: Relationship with childhood respiratory symptoms. *Am Rev Respir Dis*. 1993; 147: 372–378.
 33. Cotes JE. Lung Function. In: Cotes JE, ed. Differences between Ethnic Groups: Assessment and Application in Medicine. 5th Edn. Oxford: Blackwell Scientific Publications; 1993. p. 474–482.
 34. Yang TS, Peat J, Keena V, Donnelly PM, Unger W, Woolcock A. A review of the racial differences in the lung function of normal Caucasian, Chinese and Indian subjects. *Eur Respir J*. 1991; 4: 872–880.
 35. Lapp NL, Amandus HE, Hall R, Morgan WK. Lung volumes and flow rates in black and white subjects. *Thorax*. 1974; 29: 185–188.
 36. Lanese RR, Keller MD, Foley MF, Underwood EH. Differences in pulmonary function tests among whites, blacks, and American Indians in a textile company. *J Occup Med*. 1978; 20: 39–44.
 37. Gaultier C, Crapo RO. Effects of nutrition, growth hormone disturbances, training, altitude, and sleep on lung volumes. *Eur Respir J*. 1997; 10: 2913–2919.
 38. Cotes JE, Chinn DJ, Quanjer PhH, Roca J, Yernault JC. Standardization of the measurement of transfer factor (diffusing capacity). Report Working Party Standardization of Lung Function Tests, European Community for Steel and Coal. Official Statement of the European Respiratory Society. *Eur Respir J*. 1993; 6: Suppl. 16, 41–52.
 39. American Thoracic Society. Single breath carbon monoxide diffusing capacity (transfer factor). Recommendations for a standard technique – 1995 Update. *Am J Respir Crit Care Med*. 1995; 152: 2185–2198.
 40. Crapo RO, Morris AH. Standardized single-breath normal values for carbon monoxide diffusing capacity. *Am Rev Respir Dis*. 1981; 123: 185–189.
 41. Cotes JE, Hall AM. The transfer factor for the lung: normal values in adults. In: Arcangeli P, Cotes JE, Cournand A, eds. Introduction to the definition of normal values for respiratory function in man. Torino: Panminerva Medica; 1970. p. 327–343.
 42. Paoletti P, Viegi G, Pistelli G, et al. Reference equations for the single-breath diffusing capacity. A cross-sectional analysis and effect of body size and age. *Am Rev Respir Dis*. 1985; 132: 806–813.
 43. Roca J, Rodriguez-Roisin R, Cobo E, Burgos F, Perez J, Clausen JL. Single-breath carbon monoxide diffusing capacity prediction equations from a Mediterranean population. *Am Rev Respir Dis*. 1990; 141: 1026–1032.
 44. Griner PF, Mayewsky RJ, Mushlin AI, Greenland P. Selection and interpretation of diagnostic tests and procedures: principles and applications. *Ann Intern Med*. 1981; 94 (part 2): 557–592.
 45. Bates DV. Respiratory Function in Disease. 3rd edn. Philadelphia: WB Saunders; 1989.
 46. Wilson AF, ed. Pulmonary Function Testing, Indications and Interpretations. Orlando: Grune & Stratton. 1985.

47. Pride NB, Macklem PT. Lung mechanics in disease. In: Macklem PT, Mead J, eds. *Handbook of Physiology. The Respiratory System. Mechanics of Breathing. Section 3, Vol. III, part 2.* Bethesda: American Physiological Society; 1986. p. 659–692.
48. Flenley DC. Chronic obstructive pulmonary disease. *Dis Mon.* 1988; 34: 537–599.
49. Olive JT, Hyatt RE. Maximal expiratory flow and total respiratory resistance during induced bronchoconstriction in asthmatic subjects. *Am Rev Respir Dis.* 1972; 106: 366–376.
50. Hyatt RE, Okeson GC, Rodarte JR. Influence of expiratory flow limitation on the pattern of lung emptying in man. *J Appl Physiol.* 1973; 35: 411–419.
51. Rodarte JR, Hyatt RE, Cortese DA. Influence of expiratory flow on closing capacity at low expiratory flow rates. *J Appl Physiol.* 1975; 39: 60–65.
52. Guerry-Force ML, Müller NL, Wright JL, Wiggs B, Coppin C, Paré PD, Hogg JC. A comparison of bronchitis obliterans with organizing pneumonia, usual interstitial pneumonia, and small airways disease. *Am Rev Respir Dis.* 1987; 135: 705–712.
53. Aaron SD, Dales RE, Cardinal P. How accurate is spirometry at predicting restrictive impairment. *Chest.* 1999; 115: 869–873.
54. Gladly CA, Aaron SD, Lunau M, Clinch J, Dales RE. A spirometry-based algorithm to direct lung function testing in the pulmonary function laboratory. *Chest.* 2003; 123: 1939–1946.
55. Rodenstein DO, Stanescu DC. Reassessment of lung volume measurement by helium dilution and body plethysmography in COPD. *Am Rev Respir Dis.* 1983; 128: 54–59.
56. Ferris BG. Epidemiology standardization project (American Thoracic Society). *Am Rev Respir Dis.* 1978; 118: 1–120.
57. Punjabi NM, Shade D, Wise RA. Correction of singlebreath helium lung volumes in patients with airflow obstruction. *Chest.* 1998; 114: 907–918.
58. Dykstra BJ, Scanlon PD, Kester MM, Beck KC, Enright PL. Lung volumes in 4774 patients with obstructive lung disease. *Chest.* 1999; 115: 68–74.
59. Pauwels RA, Buist AS, Calverley PM, Jenkins CR, Hurd SS, GOLD Scientific Committee. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. NHLBI/WHO Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) Workshop summary. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001; 163: 1256–1276.
60. Celli BR, MacNee W, and committee members. Standard for the diagnosis and treatment of patients with COPD: a summary of the ATS/ERS position paper. *Eur Respir J.* 2004; 23: 932–946.
61. Brusasco V, Pellegrino R, Rodarte JR. Vital capacities in acute and chronic airway obstruction. Dependence on flow and volume histories. *Eur Respir J.* 1997; 10: 1316–1320.
62. Celli BR, Halbert RJ, Isonaka S, Schau B. Population impact of different definition of airway obstruction. *Eur Respir J.* 2003; 22: 268–273.
63. American Thoracic Society. Idiopathic pulmonary fibrosis: diagnosis and treatment. International consensus statement. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000; 161: 646–664.
64. Vedal S, Crapo RO. False positive rates of multiple pulmonary function tests in healthy subjects. *Bull Eur Physiopathol Respir.* 1983; 19: 263–266.
65. Knudson RJ, Burrows B, Lebowitz MD. The maximal expiratory flow-volume curve: its use in the detection of ventilatory abnormalities in a population study. *Am Rev Respir Dis.* 1976; 114: 871–879.
66. 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. *Thorax.* 2003; 58: 388–393.
67. Hyatt RE. Forced expiration. In: Macklem PT, Mead J, eds. *Handbook of Physiology. The Respiratory System. Mechanics of breathing. Section 3, Vol. III, part 2.* Bethesda: American Physiological Society; 1986. p. 295–314.
68. Coates AL, Boyce P, Shaw DG, Godfrey S, Mearns M. The relationship between the chest radiograph, regional lung function studies, exercise tolerance, and clinical condition in children with cystic fibrosis. *Arch Dis Child.* 1981; 56: 106–111.
69. Kerem E, Reisman JJ, Corey ML, Canny GJ, Levison H. Prediction of mortality in patients with cystic fibrosis. *N Engl J Med.* 1992; 326: 1187–1191.
70. Anthonisen NR. Tests of mechanical function. In: Macklem PT, Mead J, eds. *Handbook of Physiology. The Respiratory System. Mechanics of breathing. Section 3, Vol. III, part 2.* Bethesda: American Physiological Society; 1986. p. 753–784.
71. Braun NMT, Arora NS, Rochester DF. Respiratory muscle and pulmonary function in polymyositis and other proximal myopathies. *Thorax.* 1983; 38: 616–623.
72. Serisier DE, Mastaglia FL, Gibson GJ. Respiratory muscle function and ventilatory control, I in patients with motor neurone disease, II in patients with myotonic dystrophy. *Q J Med.* 1982; 51: 205–226.
73. Engstrom H, Grimby G, Soderholm B. Dynamic spirometry in patients with tracheal stenosis. *Acta Med Scand.* 1964; 176: 329–334.
74. Wasserman K, Hansen JE, Sue DY, Whipp BJ. *Principles of Exercise Testing and Interpretation.* Philadelphia: Lea & Febiger; 1987. p. 72–86.
75. Babb TG, Viggiano R, Hurley B, Staats B, Rodarte JR. Effect of mild-to-moderate airflow limitation on exercise capacity. *J Appl Physiol.* 1991; 70: 223–230.
76. Pellegrino R, Villosio C, Milanese U, Garelli G, Rodarte JR, Brusasco V. Breathing during exercise in subjects with mild to moderate airflow obstruction. *J Appl Physiol.* 1999; 87: 1697–1704.
77. American Thoracic Society. Evaluation of impairment/ disability secondary to respiratory disorders. *Am Rev Respir Dis.* 1986; 133: 1205–1209.
78. American Medical Association. *Guides to the Evaluation of Permanent Impairment.* Edn 4. Chicago (IL), USA: American Medical Association; 1995.
79. Becklake MR, Kalica AR. NHLBI workshop summary. Scientific issues in the assessment of respiratory impairment. *Am Rev Respir Dis.* 1988; 137: 1505–1510.
80. Kanner RE, Renzetti AD, Stanish WM, Barkman HW, Klauber MR. Predictors of survival in subjects with chronic airflow limitation. *Am J Med.* 1983; 74: 249–255.
81. Traver GA, Cline MG, Burrows B. Predictors of mortality in chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis.* 1979; 119: 895–902.
82. Anthonisen NR, Wright EC, Hodgkin JE. Prognosis in chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis.* 1986; 133: 14–20.
83. American Thoracic Society. Guidelines for the evaluation of impairment/disability in patients with asthma. *Am Rev Respir Dis.* 1993; 147: 1056–1061.
84. Kannel WB, Lew EA. Vital capacity as a predictor of cardiovascular disease: the Framingham study. *Am Heart J.* 1983; 105: 311–315.
85. Kannel WB, Lew EA, Hubert HB, Castelli WP. The value of measuring vital capacity for prognostic purposes. *Trans Assoc Life Insur Med Dir Am.* 1981; 64: 66–83.

86. Tockman MS, Comstock GW. Respiratory risk factors and mortality: longitudinal studies in Washington county, Maryland. *Am Rev Respir Dis.* 1989; 140: S56–S63.
87. Foxman B, Higgins ITT, Oh MS. The effects of occupation and smoking on respiratory disease mortality. *Am Rev Respir Dis.* 1986; 134: 649–652.
88. Annesi I, Kauffmann F. Is respiratory mucus hypersecretion really an innocent disorder? *Am Rev Respir Dis.* 1986; 134: 688–693.
89. Ortmeyer CE, Costello J, Morgan WKC, Swecker S, Peterson M. The mortality of Appalachian coal miners 1963 to 1971. *Arch Environ Health.* 1974; 29: 67–72.
90. Peto R, Speizer FE, Cochrane AL, et al. The relevance in adults of air-flow obstruction, but not of mucus hypersecretion, to mortality from chronic lung disease; results from 20 years of prospective observation. *Am Rev Respir Dis.* 1983; 128: 491–500.
91. Neas LM, Schwartz J. Pulmonary function levels as predictors of mortality in a national sample of US adults. *Am J Epidemiol.* 1998; 147: 1011–1018.
92. Ferguson MK, Little L, Rizzo L, et al. Diffusing capacity predicts morbidity and mortality after pulmonary resection. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1988; 96: 894–900.
93. Black LF, Hyatt RE. Maximal static respiratory pressures in generalized neuromuscular disease. *Am Rev Respir Dis.* 1971; 103: 641–650.
94. Fairshter RD. Airway hysteresis in normal subjects and individuals with chronic airflow obstruction. *J Appl Physiol.* 1985; 58: 1505–1510.
95. Zamel N, Hughes D, Levison H, Fairshter RD, Gelb AF. Partial and complete maximum expiratory flow-volume curves in asthmatic patients with spontaneous bronchospasm. *Chest.* 1983; 83: 35–39.
96. Burns CB, Taylor WR, Ingram RH Jr. Effects of deep inhalation in asthma: relative airway and parenchymal hysteresis. *J Appl Physiol.* 1985; 59: 1590–1596.
97. Brusasco V, Pellegrino R, Violante B, Crimi E. Relationship between quasi-static pulmonary hysteresis and maximal airway narrowing in humans. *J Appl Physiol.* 1992; 72: 2075–2080.
98. Pellegrino R, Wilson O, Jenouri G, Rodarte JR. Lung mechanics during bronchoconstriction. *J Appl Physiol.* 1996; 81: 964–975.
99. Koulouris NG, Valta P, Lavoie A, Corbeil C, Chasse M, Braidy J, Milic-Emili J. A simple method to detect expiratory flow limitation during spontaneous breathing. *Eur Respir J.* 1995; 8: 306–313.
100. Eltayara L, Becklake MR, Volta CA, Milic-Emili J. Relationship between chronic dyspnea and expiratory flow limitation in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 1996; 154: 1726–1734.
101. Pellegrino R, Rodarte JR, Brusasco V. Assessing the reversibility of airway obstruction. *Chest.* 1998; 114: 1607–1612.
102. Pellegrino R, Brusasco V. Lung hyperinflation and flow limitation in chronic airway obstruction. *Eur Respir J.* 1997; 10: 543–549.
103. Pellegrino R, Brusasco V. On the causes of lung hyperinflation during bronchoconstriction. Review. *Eur Respir J.* 1997; 10: 468–475.
104. Fessler HE, Scharf SM, Permutt S. Improvement in spirometry following lung volume reduction surgery. Application of a physiological model. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002; 165: 34–40.
105. Casanova C, Cote C, de Torres JP, et al. Inspiratory-tototal lung capacity ratio predicts mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005; 171: 591–597.
106. Stark-Leyva KN, Beck KC, Johnson BD. Influence of expiratory loading and hyperinflation on cardiac output during exercise. *J Appl Physiol.* 2004; 96: 1920–1927.
107. Guyatt GH, Townsend M, Nogradi S, Pugsley SO, Keller JL, Newhouse MT. Acute response to bronchodilator, an imperfect guide for bronchodilator therapy in chronic airflow limitation. *Arch Intern Med.* 1988; 148: 1949–1952.
108. Lorber DB, Kaltenborn W, Burrows B. Responses to isoproterenol in a general population sample. *Am Rev Respir Dis.* 1978; 118: 855–861.
109. Dales RE, Spitzer WO, Tousignant P, Schechter M, Suissa S. Clinical interpretation of airway response to a bronchodilator: epidemiologic considerations. *Am Rev Respir Dis.* 1988; 138: 317–320.
110. Watanabe S, Renzetti AD Jr, Begin R, Bigler AH. Airway responsiveness to a bronchodilator aerosol. *Am Rev Respir Dis.* 1974; 109: 530–537.
111. Anthonisen NR, Wright EC, the IPPB Trial group. Bronchodilator response in chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis.* 1986; 133: 814–819.
112. Sourk RL, Nugent KM. Bronchodilator testing: confidence intervals derived from placebo inhalations. *Am Rev Respir Dis.* 1983; 128: 153–157.
113. Tweddale PM, Alexander F, McHardy GJR. Short term variability in FEV1 and bronchodilator responsiveness in patients with obstructive ventilatory defects. *Thorax.* 1987; 42: 487–490.
114. Eliasson O, Degraff AC Jr. The use of criteria for reversibility and obstruction to define patient groups for bronchodilator trials: influence of clinical diagnosis, spirometric and anthropometric values. *Am Rev Respir Dis.* 1985; 132: 858–864.
115. Brand PL, Quanjer PhH, Postma DS, et al. Interpretation of bronchodilator response in patients with obstructive airways disease. *Thorax.* 1992; 47: 429–436.
116. Olsen CR, Hale FC. A method for interpreting acute response to bronchodilators from the spirogram. *Am Rev Respir Dis.* 1968; 98: 301–302.
117. Boggs PB, Bhat KD, Velovius WA, Debo MS. The clinical significance of volume adjusted maximal mid expiratory flow (iso-volume FEF25–75%) in assessing airway responsiveness to inhaled bronchodilator in asthmatics. *Ann Allergy.* 1982; 48: 139–142.
118. Redelmeier DA, Goldstein RS, Min ST, Hyland RH. Spirometry and dyspnea in patients with COPD. When small differences mean little. *Chest.* 1996; 109: 1163–1168.
119. Barnes PJ, Gribbin HR, Osmanliev D, Pride NB. Partial flow-volume curves to measure bronchodilator doseresponse curves in normal humans. *J Appl Physiol.* 1981; 50: 1193–1197.
120. Wang JW, McFadden ER, Ingram RH Jr. Effects of increasing doses of b-agonists on airway and parenchymal hysteresis. *J Appl Physiol.* 1990; 68: 363–368.
121. Berry RB, Fairshter RD. Partial and maximal expiratory flow-volume curves in normal and asthmatic subjects before and after inhalation of metaproterenol. *Chest.* 1985; 88: 697–702.
122. O'Donnell DE. Assessment of bronchodilator efficacy in symptomatic COPD. Is spirometry useful? *Chest.* 2000; 117: 42S–47S.
123. O'Donnell DE, Lam M, Webb KA. Spirometric correlates of improvement in exercise performance after cholinergic therapy in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 1999; 160: 542–549.
124. Cerveri I, Pellegrino R, Dore R, et al. Mechanisms for isolated volume response to a bronchodilator in patients with COPD. *J Appl Physiol.* 2000; 88: 1989–1995.
125. Empey DW. Assessment of upper airways obstruction. *BMJ.* 1972; 3: 503–505.
126. Miller MR, Pincock AC, Oates GD, Wilkinson R, Skene-Smith H.

- Upper airway obstruction due to goitre: detection, prevalence and results of surgical management. *Q J Med.* 1990; 74: 177–188.
127. Miller RD, Hyatt RE. Obstructing lesions of the larynx and trachea. *Mayo Clin Proc.* 1969; 44: 145–161.
 128. Pedersen OF, Ingram RH Jr. Configuration of maximum expiratory flow-volume curve: model experiments with physiological implications. *J Appl Physiol.* 1985; 58: 1305–1313.
 129. Miller MR, Pedersen OF. Peak flow meter resistance decreases peak expiratory flow in subjects with COPD. *J Appl Physiol.* 2000; 89: 283–290.
 130. Gibson GJ. Central airway obstruction. In: *Clinical Tests of Respiratory Function*. 2nd edn. London: Chapman&Hall; 1996. p. 194–202.
 131. Lebowitz MD, Quackenboss J, Camilli AE, Bronnimann D, Holberg CJ, Boyer B. The epidemiological importance of c intraindividual changes in objective pulmonary responses. *Eur J Epidemiol.* 1987; 3: 390–398.
 132. Kangalee KM, Abboud RT. Interlaboratory and intralaboratory variability in pulmonary function testing: a 13 year study using a normal biologic control. *Chest.* 1992; 101: 88–92.
 133. Frey TM, Crapo RO, Jensen RL, Elliott CG. Diurnal variation of the diffusing capacity of the lung: is it real? *Am Rev Respir Dis.* 1987; 136: 1381–1384.
 134. Hankinson JL, Stocks J, Peslin R. Reproducibility of lung volume measurements. *Eur Respir J.* 1998; 11: 787–790.
 135. Bland M. Repeatability and precision in measurement. *An Introduction to Medical Statistics*, Oxford: Medical Publications; 1987. p. 276–278.
 136. Robson AG, Innes JA. Short-term variability of singlebreath carbon monoxide transfer factor. *Thorax.* 2001; 56: 358–361.
 137. Spencer DA, Marshall T, Weller PH, Williams J. A superior method of assessing the reproducibility of pulmonary function measurements. *Am Rev Respir Dis.* 1992; 145: A253.
 138. Collard HR, King TE Jr, Bartelson BB, Vourlekis JS, Schwarz MI, Brown KR. Changes in clinical and physiological variables predict survival in pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003; 168: 538–542.
 139. Hathaway EH, Tashkin DP, Simmons MS. Intraindividual variability in serial measurements of DLCO and alveolar volume over one year in eight healthy subjects using three independent measuring systems. *Am Rev Respir Med.* 1989; 140: 1818–1822.
 140. Wells AU, Desai SR, Rubens MB, et al. Idiopathic Pulmonary Fibrosis. A composite physiologic index derived from disease extent observed by computed tomography. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003; 167: 962–969.
 141. Gibson GJ, Prescott RJ, Muers MF, et al. British Thoracic Society sarcoidosis study: effects of long-term corticosteroid therapy. *Thorax.* 1996; 51: 238–247.
 142. King TE Jr, Toozee JA, Schwarz MI, Brown KR, Cherniack RM. Predicting survival in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. Scoring system and survival model. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001; 164: 1171–1181.
 143. ACOEM Position Statement: Spirometry in the Occupational Setting. *J Occup Environ Med.* 2000; 42: 228–245.
 144. Hughes JM, Bates DV. Historical review: the carbon monoxide diffusing capacity (DLCO) and its membrane (DM) and red cell (Theta.Vc) components. *Respir Physiol Neurobiol.* 2003; 138: 115–142.
 145. Hughes JM. The single breath transfer factor (TL,CO) and the transfer coefficient (Kco): a window onto the pulmonary microcirculation. *Clin Physiol Funct Imaging.* 2003; 23: 63–71.
 146. McLean A, Warren PM, Gillooly M, MacNee W, Lamb D. Microscopic and macroscopic measurements of emphysema: relation to carbon monoxide gas transfer. *Thorax.* 1992; 47: 144–149.
 147. Kitaichi M, Nishimura K, Itoh H, Izumi T. Pulmonary lymphangiomyomatosis: a report of 46 patients including a clinicopathologic study of prognostic factors. *Am J Respir Crit Care Med.* 1995; 151: 527–533.
 148. Bernstein RJ, Ford RL, Clausen JL, Moser KM. Membrane diffusion and capillary blood volume in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Chest.* 1996; 110: 1430–1436.
 149. Horn M, Ries A, Neveu C, Moser K. Restrictive ventilatory pattern in precapillary pulmonary hypertension. *Am Rev Respir Dis.* 1983; 128: 163–165.
 150. Collard P, Njinou B, Nejadnik B, Keyeux A, Frans A. DLCO in stable asthma. *Chest.* 1994; 105: 1426–1429.
 151. Collard P, Wilputte JY, Aubert G, Rodenstein DO, Frans A. The DLCO in obstructive sleep apnea and obesity. *Chest.* 1996; 110: 1189–1193.
 152. Greening AP, Hughes JMB. Serial estimations of DLCO in intrapulmonary hemorrhage. *Clin Sci.* 1981; 60: 507–512.
 153. Hughes JM, Pride NB. In defence of the carbon monoxide transfer coefficient Kco (TL/Va). *Eur Respir J.* 2001; 17: 168–174.
 154. Kanengiser LC, Rapoport DM, Epstein H, Goldring RM. Volume adjustment of mechanics and diffusion in interstitial lung disease: lack of clinical relevance. *Chest.* 1989; 96: 1036–1042.
 155. Stam H, Splinter TAW, Versprille A. Evaluation of diffusing capacity in patients with a restrictive lung disease. *Chest.* 2000; 117: 752–757.
 156. Frans A, Nemery B, Veriter C, Lacquet L, Francis C. Effect of alveolar volume on the interpretation of single-breath DLCO. *Respir Med.* 1997; 91: 263–273.
 157. Chinet T, Jaubert F, Dusser D, Danel C, Chretien J, Huchon GJ. Effects of inflammation and fibrosis on pulmonary function in diffuse lung fibrosis. *Thorax.* 1990; 45: 675–678.
 158. Johnson DC. Importance of adjusting DLCO and Kco for alveolar volume. *Respir Med.* 2000; 94: 28–37.
 159. Chinn DJ, Cotes JE, Flowers R, Marks AM, Reed JW. Transfer factor (diffusing capacity) standardized for alveolar volume: validation, reference values and applications of a new linear model to replace Kco (TL/VA). *Eur Respir J.* 1996; 9: 1269–1277.