

Revisión

Las pruebas funcionales respiratorias en las decisiones clínicas

Luis Puente Maestú* y Julia García de Pedro

Pruebas de Función Respiratoria y Broncoscopia, Hospital General Gregorio Marañón, Universidad Complutense de Madrid, Madrid, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 19 de diciembre de 2011

Aceptado el 26 de diciembre de 2011

On-line el 24 de febrero de 2012

Palabras clave:

Pruebas de función respiratoria

Diagnóstico

Pronóstico

Keywords:

Lung function tests

Diagnosis

Prognosis

R E S U M E N

En este artículo revisamos primero por pruebas (espirometría, prueba de reversibilidad, flujo espiratorio pico, volúmenes pulmonares, presiones respiratorias máximas, transferencia de monóxido de carbono, gasometría arterial, prueba de marcha de 6 min y desaturación con ejercicio y ergoespirometría), y luego por patologías más frecuentes (disnea no aclarada, tos crónica, asma, EPOC, enfermedades neuromusculares, enfermedades intersticiales, enfermedades vasculares pulmonares, valoración preoperatoria y valoración de la discapacidad), la utilidad de las pruebas funcionales respiratorias más habituales desde la perspectiva de la toma de decisiones, de la interpretación clínica o de aspectos que el clínico debe tener en cuenta a la hora de utilizarlas. En consecuencia, no se incide en aspectos de calidad, de la técnica ni de los equipos, salvo referencia a los costos, porque pensamos que es un elemento importante en la toma de decisiones. El documento está ampliamente fundamentado con referencias a la literatura.

© 2011 SEPAR. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Lung Function Tests in Clinical Decision-Making

A B S T R A C T

In this article, we review the utility of the most common lung function tests (spirometry, reversibility test, peak expiratory flow, lung volumes, maximal respiratory pressure, carbon monoxide transference, arterial blood gas, 6-minute walk test and desaturation with exercise and ergospirometry) related to the most frequent pathologies (dyspnea of undetermined origin, chronic cough, asthma, COPD, neuromuscular diseases, interstitial diseases, pulmonary vascular diseases, pre-operative evaluation and disability evaluation). Our analysis has been developed from the perspective of decision-making, clinical interpretation or aspects that the physician should take into account with their use. Consequently, the paper does not deal with aspects of quality, technique or equipment, with the exception of when regarding costs as we believe that this is an important element in the decision-making process. The document is extensively supported by references from the literature.

© 2011 SEPAR. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

El estudio de la función pulmonar es clave en la evaluación diagnóstica y el seguimiento de los pacientes con enfermedades respiratorias. Además tiene otras aplicaciones clínicas muy importantes, como son la evaluación del riesgo quirúrgico, la discapacidad y el pronóstico¹. La información que proporcionan es objetiva, precisa, reproducible y fiable.

Son numerosas las pruebas funcionales respiratorias (PFR), y cada una tiene sus indicaciones. Las que podemos denominar como PFR básicas son la espirometría basal y curva flujo volumen, la prueba broncodilatadora y la gasometría arterial. Otras

pruebas importantes en la práctica clínica son la prueba de transferencia de monóxido de carbono (DLco), la determinación de los volúmenes pulmonares, las pruebas de provocación bronquial, las pruebas de ejercicio y la determinación de las presiones musculares máximas. En esta revisión presentaremos sus aspectos más relevantes.

Para la realización de todas estas pruebas necesitamos distintos equipos que deben cumplir los requisitos técnicos que se establecen en las normativas vigentes^{1,2}. Igualmente es imprescindible comprobar la calibración de los aparatos previa a su uso, así como seguir las normas de control de la infección e higiene establecidas². El personal que realiza las pruebas debe estar familiarizado con los equipos y tener la experiencia suficiente en su realización para obtener resultados de calidad. El paciente debe seguir las instrucciones previas de preparación y se le debe explicar cómo realizar correctamente la prueba².

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: lpunte@separ.es (L. Puente Maestú).

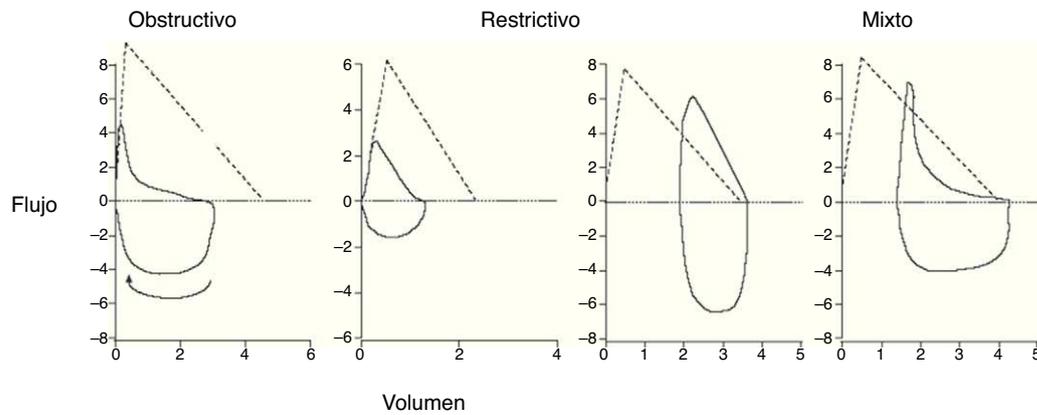


Figura 1. Morfología de la curva flujo-volumen en los distintos patrones funcionales respiratorios.

Pruebas funcionales respiratorias

Espirometría y curva flujo volumen

La espirometría forzada incluye la medición del volumen espiratorio forzado en un segundo (FEV_1) y la capacidad vital forzada (FVC), y es la prueba de función pulmonar más accesible y útil. Se necesitan 10 a 15 min y un equipo de entre 2.000 y 6.000 euros, y prácticamente no conlleva riesgos. Cuesta unos 40 euros. Si nuestro espirometro es capaz de recoger datos más de 30 s, también se puede medir la capacidad vital lenta (SVC o VCin). La SVC aumenta la sensibilidad de la espirometría para detectar obstrucción¹⁻³, pero a expensas de una duración mayor de la prueba. Otros parámetros son los flujos mesoespiratorios (MEF25-75%) y los flujos máximos instantáneos al 75%, al 50% o al 25% de la FVC (MEF75%, 50%, 25%). Estos parámetros se consideran indicadores del estado de la vía aérea pequeña y es cierto que se ha observado una correlación estadística en grupos de sujetos, pero son muy poco sensibles por su variabilidad, y los puntos de corte (percentil 5%) se aproximan al 50%⁴ en sujetos > 50 años⁵.

La morfología de la curva flujo volumen es muy útil para detectar la concavidad característica del enlentecimiento de la espiración a volúmenes bajos en los obstructivos⁶ y la convexidad en los restrictivos⁶ (fig. 1); además, tiene una forma distintiva en la obstrucción de la vía aérea superior, como se muestra en la figura 2. Hay que notar, sin embargo que la sensibilidad es baja en estenosis traqueales de más 1 cm de diámetro⁷.

La correcta interpretación de la espirometría requiere su integración con los datos clínicos del paciente, pero en general podemos hablar de patrones funcionales respiratorios: obstructivo, restrictivo y mixto (fig. 3). El parámetro más importante para la identificación de una obstrucción es una relación $FEV_1/VC < 70\%$ ^{2,6}. Este punto de corte puede llevar a un número no despreciable

de falsos positivos en varones de más de 40 años y en mujeres de más de 50 años, así como al sobrediagnóstico de obstrucción en personas mayores, asintomáticas y no fumadoras^{6,8}, por lo que se ha recomendado usar el límite inferior del intervalo de confianza (LIN)=Valor medio predicho-(Error estándar de los residuales $\times 1.645$)^{2,6}, pero la tradición y el hecho de que este percentil no esté disponible en la mayoría de los equipos hace que se emplee poco.

La espirometría también permite la valoración de la gravedad de la alteración ventilatoria^{2,6}, y para ello se han definido categorías como marco conceptual más sencillo en función del FEV_1 post-broncodilatadores para los defectos obstructivos, y según la capacidad vital (VC), o la capacidad pulmonar total (TLC), para los defectos restrictivos^{2,6}. Los puntos de corte de las distintas normativas se muestran en la tabla 1; estos puntos de corte guardan alguna relación con la capacidad de llevar a cabo actividades de la vida diaria, morbilidad y mortalidad en la EPOC⁹⁻¹³, pero son menos relevantes en el asma, donde la hiperreactividad, la variabilidad de la función (y de la clínica) y la respuesta al tratamiento son factores más relevantes que el FEV_1 puntual¹⁴, y tampoco son relevantes en la obstrucción de las vías aéreas superiores⁶.

Aunque en la mayoría de los trastornos restrictivos el empeoramiento clínico se acompaña de una pérdida de la VC, la VC puede estar solo moderadamente disminuida en enfermedades pulmonares intersticiales difusas (EPID) con una marcada pérdida de la capacidad de difusión y alteraciones gasométricas graves^{6,15-17}, y se puede producir insuficiencia respiratoria grave en pacientes con enfermedades neuromusculares rápidamente progresivas que tenían poco antes un VC normal o levemente disminuida⁶.

Otro aspecto del FEV_1 y la VC es que son indicadores generales de salud relacionados con la expectativa de vida incluso en pacientes no fumadores¹⁸ (fig. 4).

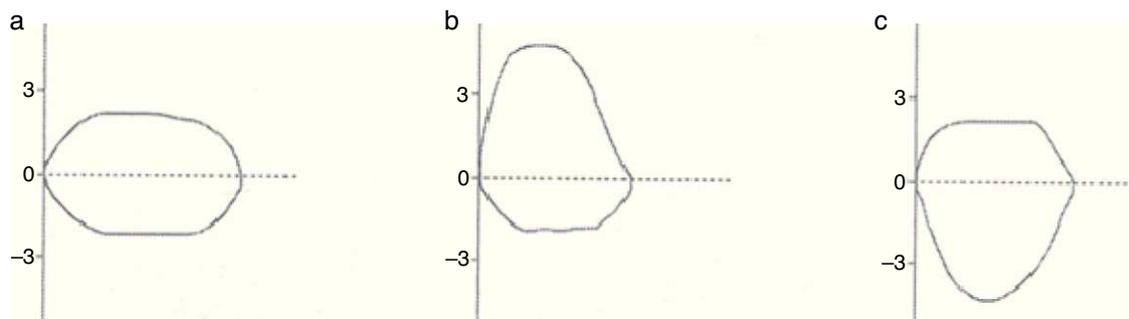


Figura 2. Morfología de la curva flujo-volumen en la obstrucción de vía aérea superior. a) Obstrucción fija. b) Obstrucción variable extratorácica: aumenta la obstrucción durante la inspiración. c) Obstrucción variable intratorácica: aumenta la obstrucción durante la espiración.

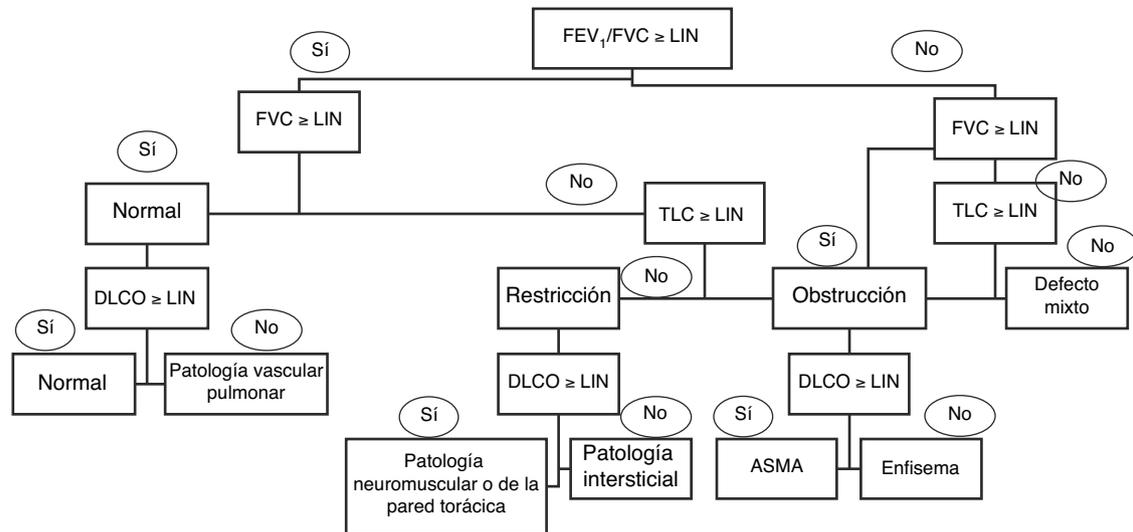


Figura 3. Algoritmo de interpretación de las pruebas de función respiratoria. FEV₁: volumen espirado en el primer segundo; FVC: capacidad vital forzada; LIN: límite inferior de la normalidad; TLC: capacidad pulmonar total.

Tabla 1
Graduación de la gravedad según distintas normativas

Alteración obstructiva	Alteración restrictiva		
	FEV ₁	VC	
ATS/ERS			
Leve	> 70%	Leve	> 70%
Moderada	60-69%	Moderada	60-69%
Moderada grave	50-59%	Moderada grave	50-59%
Grave	35-49%	Grave	35-49%
Muy grave	< 35%	Muy grave	< 35%
SEPAR			
Leve	> 65%	Leve	> 65%
Moderada	50-64%	Moderada	50-64%
Grave	35-49%	Grave	35-49%
Muy grave	< 35%	Muy grave	< 35%
Clasificación (GOLD) de gravedad de la EPOC			
Estadio I leve	≥ 80%		
Estadio II moderado	50-80%		
Estadio III severo	30-50%		
Estadio IV muy severo	< 30%		

ATS: American Thoracic Society; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; ERS: European Respiratory Society; FEV₁: volumen espiratorio forzado en un segundo; GOLD: Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease; SEPAR: Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica; VC: capacidad vital.

La espirometría es muy útil para seguir la evolución y monitorizar los cambios funcionales con el tiempo. En la [tabla 2](#) se describen los puntos de corte para considerar significativo un cambio de acuerdo con lo publicado en la literatura⁶.

Prueba de reversibilidad (broncodilatadora)

La prueba de reversibilidad cuesta unos 40 euros adicionales a la espirometría (80 euros en total), está indicada en todos los asmáticos en el momento del diagnóstico¹⁹ y, si siguen teniendo obstrucción, en las espirometrías de seguimiento. Como en muchos laboratorios se retira la medicación de forma rutinaria, debemos advertir al paciente y al laboratorio que no la retire si nuestro objetivo es verificar la respuesta al tratamiento (ensayo terapéutico individual).

La propia definición de la EPOC señala que esta enfermedad se caracteriza por «la limitación del flujo aéreo que no es reversible»²⁰ y porque «no hay cambios marcados en la función en un periodo de varios meses»²¹, es decir, se debe cumplir la condición de que si hubiese reversibilidad, esta no sea total, y para ello se requiere medir el FEV₁/VC < 70% tras broncodilatadores. De hecho, en estudios epidemiológicos se ha visto que la prevalencia de EPOC disminuye entre el 10 y el 40% usando el FEV₁/VC post-broncodilatadores, aunque se desconoce el impacto socioeconómico de dicha diferencia²¹.

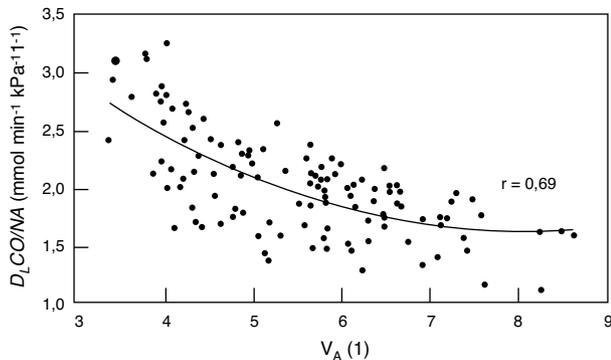


Figura 4. Relación difusión-volumen alveolar. DLco: transferencia pulmonar de monóxido de carbono por respiración única. V_A: volumen alveolar. De Frans et al.⁵²

Tabla 2
Cambios significativos en las variables espirométricas y de transferencia de monóxido de carbono

	FVC	FEV ₁	MEF25-75%	DLco
<i>Diaria</i>				
Normales	≥ 5%	≥ 5%	≥ 13%	≥ 7%
Pacientes EPOC	≥ 11%	≥ 13%	≥ 23%	
<i>Semanal</i>				
Normales	≥ 11%	≥ 12%	≥ 21%	≥ 2 ^a
Pacientes EPOC	≥ 20%	≥ 20%	≥ 30%	≥ 1,3
<i>Anual</i>				
	≥ 15%	≥ 15%		≥ 10%

FVC: capacidad vital forzada; FEV₁: volumen espiratorio forzado en un segundo; MEF25-75%: flujo mesoespiratorio al 25-75%; DLco: transferencia de monóxido de carbono por respiración única.

^aEn mmol·min⁻¹·kPa⁻¹; para transformarlas en las unidades más frecuentemente usadas en Estados Unidos (mL·min⁻¹·mmHg⁻¹), multiplicar por ~3 (3,013). Tomado de Pellegrino et al.⁶

La respuesta positiva a los broncodilatadores no permite diferenciar entre EPOC y asma^{20,21}, aunque las mejorías de más de 400 ml tras broncodilatadores o glucocorticoides sugieren la segunda posibilidad²¹ o, por lo menos, un fenotipo mixto²².

Un concepto que ha cambiado en los últimos años, a raíz de los grandes ensayos clínicos, es que la presencia o ausencia de broncodilatación, salvo que sea muy acusada (es decir, > 400 ml), no parece predecir con suficiente exactitud ni el alivio sintomático, ni los cambios en la capacidad de ejercicio, ni la respuesta a largo plazo ni a corticosteroides ni a broncodilatadores^{23,24} y, por tanto, la prueba de broncodilatadores no tiene valor como guía de tratamiento.

En cuanto al pronóstico, hay abundante evidencia que identifica al FEV₁ como un factor de riesgo en la EPOC⁹⁻¹³, y en este caso, como para el diagnóstico, el parámetro óptimo es el FEV₁ tras broncodilatadores. Se ha encontrado que la reversibilidad se asocia a una disminución acelerada de la FEV₁, pero no todos los estudios encuentran esta asociación²⁵.

El porcentaje de pacientes con EPOC que responden a broncodilatadores es variable. En el estudio UPLIFT²⁶, en el que se administró bromuro de ipratropio y salbutamol y se repetía las espirometrías 30 min después, el 52% de los pacientes respondieron a broncodilatadores, pero estas cifras eran del 64, del 48 y del 18% según que los pacientes estuviesen en los estadios GOLD II, III o IV. Se ha visto que hasta el 35% de los pacientes con la primera prueba de broncodilatadores negativa la pueden tener positiva en las posteriores. Sin embargo, con dos pruebas se detectan la mayoría de pacientes (el 88%) que ocasionalmente pueden responder al broncodilatador, y por tanto no estaría justificado su uso rutinario en pacientes con EPOC que ya tienen una o a lo sumo dos pruebas de broncodilatación anteriores²⁶.

Se puede usar cualquier fármaco, pero por cuestiones de eficiencia casi siempre se usa un β_2 -agonista inhalado de acción rápida (el más usado es el salbutamol a dosis de 400 μ g o 4 «puffs» separados 30 s y con una correcta maniobra de inhalación), ya que su efecto comienza 5 min tras la inhalación y alcanza un máximo tras 20 min. Si se usa ipratropio, se recomienda una dosis de 160 μ g (8 puffs) y hacer la espirometría «post» a los 45 min. Otra forma de evaluar la reversibilidad es administrar un tratamiento de prueba (ensayo terapéutico individual) y evaluar al paciente a los 30 días, advirtiendo al laboratorio y al paciente de que no se ha de retirar la medicación prescrita antes de realizar la prueba de evaluación de efectividad.

Flujo máximo espiratorio

El flujo máximo espiratorio (PEF) es el flujo máximo que una persona puede exhalar durante un breve esfuerzo espiratorio máximo después de una inspiración completa. En los pacientes con asma el PEF se correlaciona con el FEV₁, pero no debe usarse como su sustituto. El flujo máximo espiratorio es una medición fácil de hacer con un equipo que cuesta 30 euros, pero su popularidad no es grande. Tiene las siguientes utilidades:

Diagnóstico

Variaciones superiores al 20% son diagnósticas de asma en el contexto adecuado²⁷. El PEF permite además observar la variabilidad en relación con ciertas exposiciones, como mejoría en vacaciones o empeoramiento al exponerse a ciertos ambientes, que si tiene implicaciones económicas o legales debe comprobarse fehacientemente.

Monitorización de la enfermedad

Para ello deberemos establecer el valor inicial realizando mediciones 15 días en condiciones de estabilidad clínica y máximo tratamiento²⁸ y utilizar esta referencia para establecer planes de

acción²⁸; sin embargo, no es fácil mantener la adhesión a largo plazo²⁹, y ello limita su uso.

Pruebas de provocación inespecífica

Existen distintas pruebas de provocación inespecífica (ATP, manitol, hiperventilación isocápnica, ejercicio, colorantes alimenticios) útiles en contextos específicos. Estas pruebas llevan tiempo y su coste es de unos 200 euros.

La prueba puede estar indicada cuando el diagnóstico de asma está en cuestión (síntomas atípicos, espirometría normal), cuando un paciente es sospechoso de padecer asma ocupacional o asma inducida por irritantes, y cuando se requiere una prueba que descarte el asma en buceadores, deportistas, personal militar u otros individuos en los que el broncoespasmo supondría un peligro inaceptable para ellos o para otras personas, o es requerido por las normas para usar medicación antiastmática³⁰ y no esté contraindicada. En los casos en que el asma se desencadene por el ejercicio, el asma de esfuerzo tenga implicaciones profesionales o ante la persistencia de síntomas con el ejercicio en un asmático correctamente tratado, pueden estar indicadas las pruebas de provocación al ejercicio o hiperventilación isocápnica³⁰.

Aunque las pruebas de provocación bronquial inespecíficas permiten valorar la gravedad del asma y monitorizar su tratamiento, no se usan para estos fines en la clínica³⁰.

Interpretación de la prueba negativa

Descarta en general el asma, salvo en ciertos casos de asma alérgica o asma inducida por irritantes en los que la prueba se ha realizado tiempo después de la exposición y de los síntomas^{30,31}.

Interpretación de la prueba positiva

Aproximadamente del 1 al 7% de la población general asintomática tienen hiperreactividad bronquial (hasta el 26% si se incluyen los fumadores o atópicos)³², aunque hay quien piensa que estos pacientes son asmáticos leves que no perciben sus síntomas^{30,33}; por tanto, el diagnóstico no se debe basar en una prueba de hiperreactividad positiva, y se debe confirmar que los síntomas del paciente desaparecen con el tratamiento.

Determinación de los volúmenes estáticos y resistencias pulmonares

Es la determinación de los volúmenes y capacidades pulmonares que no podemos medir en una espirometría, como son el volumen residual (VR), la capacidad residual funcional (FRC) y la capacidad pulmonar total (TLC). Su coste es de unos 150 euros. Los métodos más usados son el método de dilución de helio y lavado de nitrógeno (FRC), que suelen poderse medir con el mismo equipo que la difusión de monóxido de carbono, y la pletismografía corporal (FRC_{pleth}), que requiere una cabina que cuesta unos 36.000 euros. La pletismografía da resultados algo mayores que los otros dos métodos, pero es el método más rápido, preciso y reproducible⁶. Nunca se debe utilizar la TLC medida durante la determinación de la DLco como medida de la TLC real, pues la infraestima, tanto más cuanto mayor sea la obstrucción^{6,34}.

Del estudio de los volúmenes pulmonares podemos encontrar dos patrones patológicos: restricción, definida por una TLC inferior al 80% del valor de referencia, e hiperinsuflación, definida por una FRC% o una relación VR/TLC superior al 120%. No hay datos que documenten el uso de categorías de VR o la FRC en la obstrucción al flujo aéreo o TLC en la restricción pulmonar para clasificar la gravedad, como se hace en la espirometría.

Son excepcionales los casos de TLC baja con VC normal^{3,6,35-37}, por lo que estas mediciones son en general poco útiles en sujetos

con VC normal. No se ha demostrado su utilidad en el diagnóstico diferencial entre enfisema y bronquitis crónica, o entre EPOC y asma^{36,38}, y existe en general una correlación entre la reducción del FEV₁ y el aumento del VR^{36,38}, aunque en hasta en el 15% la concordancia no es buena^{36,38}, por lo que podría ayudar a interpretar algunos casos de disnea no justificada en pacientes obstructivos al detectar hiperinsuflación no esperada. En pacientes con EPOC con o sin VC normal estas medidas son útiles en la selección de pacientes para reducción de volumen, exigiéndose más de 100% de TLC y 135% de FRC³⁹.

La medición de volúmenes puede ser útil en el estudio de sujetos con VC baja. En casos de patrón mixto, solo aproximadamente el 10% tiene la TLC baja (la gran mayoría de ellos tiene un FEV₁/VC > 60% y un FEV₁ > 40%)^{3,36}, por lo que esta sería la población diana para medir volúmenes pulmonares.

En las enfermedades restrictivas la TLC tiene un valor pronóstico¹⁶, pero casi siempre se usa la VC, más fácil de medir. En los casos de espirometrías restrictivas «típicas», es decir, cuando la VC está reducida, el FEV₁/VC está aumentado (85-90%) y la curva flujo-volumen tiene el patrón convexo característico (fig. 1)⁶, y si el cuadro clínico es compatible, probablemente no es necesario confirmar la restricción con una medida de la TLC. Si la reducción de la VC en la espirometría no va acompañada de un FEV₁/VC normal o solo ligeramente aumentado, frecuentemente se debe a que la inspiración o la espiración no han sido máximas y en hasta el 50% de estos pacientes la repetición de la espirometría demuestra que el sujeto es normal^{3,6,40}. En estos casos también estaría indicada la medición de volúmenes si la VC sigue baja tras repetir la espirometría.

La resistencia al flujo aéreo se puede medir en un pletismógrafo, pero raramente se usa en la clínica por su variabilidad y porque incluso el parámetro más sensible, la resistencia específica, en general refleja más la obstrucción de las grandes vías aéreas que de las zonas más periféricas^{6,34,41}. Puede ser útil en los pacientes que son incapaces de realizar correctamente una espirometría, ya que requiere menos colaboración.

Presiones respiratorias máximas

La presión inspiratoria máxima (PIM) es la presión máxima que el paciente puede producir cuando trata de inhalar a través de una boquilla bloqueada después de una espiración máxima (desde VR). La presión PIM se puede medir en la nariz insertando una oliva conectada y esnifando con la otra fosa nasal abierta; este procedimiento se denomina «SPIN» y tiene las mismas indicaciones que la PIM. Su ventaja es que permite medir presiones en pacientes con enfermedades neuromusculares que no pueden cerrar bien la boca, ya que esnifar es una maniobra natural más fácil de entender por el paciente, que a veces la hace mejor. Habitualmente se miden las dos (PIM y SPIN), y se considera más representativa la mejor, que es la que luego se usa en el seguimiento. La presión espiratoria máxima (PEM) es la presión máxima ejercida sobre una boquilla bloqueada, medida durante la espiración forzada tras una inhalación completa (desde TLC), con los carrillos inflados. Es fácil de medir con un simple manómetro de presión conectado a una boquilla que cuesta entre 1.500 y 2.000 euros. El coste de la prueba es de unos 60 euros, más otros 80 euros adicionales si se combina con espirometría sentado y tumbado. La PIM y la PEM son medidas de la capacidad para generar fuerza de los músculos inspiratorios y espiratorios, y por tanto se pueden ver afectadas por la configuración de tórax, particularmente del diafragma, sin que haya alteraciones propiamente musculares, como ocurre en el EPOC hiperinsuflado. Las PIM (SPIN) y PEM promedio para los hombres adultos son -100 cmH₂O (-98 hPa) y 170 cmH₂O (167 hPa), respectivamente, mientras que los valores correspondientes para las mujeres adultas son aproximadamente -70 cmH₂O (-69 hPa) y

Tabla 3

Procesos en los que puede ser útil medir las presiones respiratorias

Procesos	Ejemplos
Enfermedades del SNC	Enfermedades de las motoneuronas (ELA) Poliomielitis Lesiones de la médula cervical
Neuropatías	Guillain-Barré Parálisis diafragmática bilateral Neuropatía de las enfermedades críticas
Trastornos de la placa neuromuscular	Miastenia gravis
Enfermedad muscular	Botulismo Polimiositis Distrofias (Duchenne, Steinert, etc.) Mioopatías, en especial la miopatía por déficit de maltasa ácida (Pompe) y las mioopatías mitocondriales

ELA: esclerosis lateral amiotrófica; SNC: sistema nervioso central.

110 cmH₂O (108 hPa), respectivamente^{42,43}. El límite inferior del rango normal es de alrededor de dos tercios de estos valores⁶.

Está indicada siempre que exista una disminución inexplicable de la capacidad vital o se sospeche clínicamente debilidad de los músculos respiratorios. La monitorización de la PIM (SPIN) y de la PEM es útil, junto a la VC, en el seguimiento de la evolución de los pacientes con trastornos neuromusculares (tabla 3), aunque solo permiten constatar la situación en el momento de la medición y su valor pronóstico es limitado, ya que algunas de ellas evolucionan a brotes y la función muscular pueden empeorar en cualquier momento de forma impredecible.

Transferencia de monóxido de carbono por respiración única

La capacidad de difusión del monóxido de carbono por respiración única (DL_{CO}), también llamada transferencia de monóxido de carbono (TL_{CO}), es útil en la evaluación de la enfermedad, tanto restrictiva y obstructiva⁴⁴. Se requiere un equipo que cuesta de 18.000 a 24.000 euros. El coste de una prueba es de unos 100 euros. La DL_{CO} debe darse siempre corregida para la hemoglobina, lo que en la mayoría de los equipos aparece como DL_{COc}, y si se puede, para la carboxihemoglobina.

Una disminución de la DL_{COc} con una espirometría normal sugiere trastornos vasculares pulmonares⁶, pero también se puede dar en EPID o enfisema incipientes⁶. Una DL_{CO} disminuida en presencia de restricción sugiere EPID^{15,16}, aunque algunas veces se ve restricción en las enfermedades vasculares pulmonares⁴⁵.

Una DL_{CO} disminuida en presencia de obstrucción sugiere enfisema⁴⁶ y también ante otras enfermedades mucho más raras como la histiocitosis X, la linfangioleiomiomatosis y la esclerosis tuberosa con afectación pulmonar^{47,48}.

En la insuficiencia cardiaca por insuficiencia ventricular izquierda se puede observar una DL_{CO} baja que guarda relación directa con la gravedad y que es un potente factor pronóstico de la enfermedad¹⁵.

Una DL_{CO} alta se puede ver en el asma⁴⁹, en la obesidad⁵⁰ y en la hemorragia intrapulmonar⁵¹. La DL_{CO} se puede usar también para categorizar la gravedad de las enfermedades⁶.

La relación DL_{CO}/V_A, también conocida como constante de difusión K_{CO}, permitiría diferenciar en teoría los procesos que reducen el volumen alveolar (V_A) que limitan la expansión normal del tórax (que se comportan como pérdida de V_A) o que, como en la EPOC, el V_A efectivo está reducido en la medida en que los gases usados para medir DL_{CO} no se diluyen completamente por todo el espacio alveolar (se reduce en proporción al V_A mal comunicado) de otras enfermedades que reducen la DL_{CO} porque afectan de forma difusa a la superficie de intercambio bien por el engrosamiento de los alvéolos como por la pérdida de capilarización. Sin embargo, la

Tabla 4
Gravedad de las alteraciones de la transferencia de monóxido de carbono

Leve	> 60% y < LIN
Moderado	40-60%
Severo	≤ 40

%. % predicho; LIN: límite inferior de la normalidad.

comparación con el valor teórico obtenido en sujetos con V_A normal puede llevar a errores cuando el V_A es bajo⁵² ya que la $TLCO/V_A$ no varía linealmente con el V_A (fig. 1)⁵³ y por ello hay un gran debate sobre su utilidad clínica^{6,54,55}. Nuestra experiencia es que conociendo el cuadro clínico del paciente, la $DLCO/V_A$ suele aportar poca información (tabla 4).

Gasometría arterial

En pacientes ambulatorios estables la gasometría arterial basal (sin suplemento de oxígeno), o GAB, puede ser un complemento útil para las pruebas de función pulmonar en pacientes concretos. Su coste es de unos 30 euros. Sirve para confirmar la hipoventilación cuando se sospecha en base de la historia clínica (p. ej., enfermedad neuromuscular o EPOC avanzada). La GAB también sirve para confirmar la hipoxemia crónica y proporcionar una evaluación más detallada de su gravedad. Es una prueba dolorosa. Su uso no debe ser rutinario, y solo está indicada en los pacientes que tienen una $SatO_2$ baja por pulsioximetría.

Medición del óxido nítrico exhalado

En los últimos años se ha despertado mucho interés en la determinación de la fracción de óxido nítrico en el aire exhalado (FE_{NO}), que se ha convertido en una prueba rutinaria después de la aparición de normas para su estandarización⁵⁶. Su coste por prueba es de unos 50 euros. Es un método cuantitativo, simple, no invasivo y seguro para medir la inflamación de las vías aéreas, y proporciona una herramienta complementaria a otras PFR para evaluar las enfermedades bronquiales como el asma.

Aunque su papel todavía no está exento de controversia debido a que la evidencia en la que se basan las recomendaciones no está basada en ensayos clínicos, la medición del FE_{NO} puede servir para⁵⁷:

- La detección de la inflamación eosinofílica de las vías respiratorias ($FE_{NO} > 35-50$ ppb)^{19,57}, que en presencia de clínica compatible o de obstrucción al flujo aéreo ($FEV_1/VC < 70\%$) permite establecer un diagnóstico de presunción de asma (o al menos de presunción de respuesta al tratamiento con corticoides inhalados de forma similar al asma) que obligatoriamente deberá ser confirmado mediante la demostración de reversibilidad aguda o un «ensayo terapéutico individual» con corticosteroides inhalados u orales (véase Prueba de reversibilidad) que mejore la función o al menos mejore los síntomas¹⁹.
- La determinación de la probabilidad de respuesta con corticosteroides en pacientes con síntomas respiratorios crónicos. La recomendación es:
 - Usar un punto de corte de ≤ 25 ppb para considerar a un sujeto como poco probable respondedor.
 - Usar un punto de corte de más de 50 ppb para considerarlo como probable respondedor.
 - En los niveles intermedios (> 25 y ≤ 50 ppb), valorar en función de la clínica.
- Monitorizar la inflamación de las vías respiratorias para determinar las dosis de corticosteroides. Se recomienda establecer primero si el paciente sigue expuesto a los alérgenos sospechosos de ser causantes de la inflamación de la vía aérea. La recomendación,

Tabla 5
Indicaciones de la prueba de esfuerzo en neumología

<p>Valoración de la tolerancia al ejercicio y de los factores limitantes del mismo</p> <p>Objetivación de la limitación de la capacidad de esfuerzo</p> <p>Análisis de los factores limitantes de la capacidad de esfuerzo</p> <p>Distinción entre disnea de origen respiratorio o cardíaco</p> <p>Estudio de la disnea no explicable por las pruebas en reposo</p> <p>Valoración funcional y pronóstica y detección de alteraciones que se producen o empeoran acusadamente con el ejercicio en enfermedades pulmonares crónicas</p> <p>Valoración de la discapacidad en enfermedades respiratorias</p> <p>Prescripción de ejercicio en rehabilitación</p> <p>Diagnóstico de broncoespasmo inducido por esfuerzo</p> <p>Valoración de los efectos de intervenciones terapéuticas</p> <p>Valoración preoperatoria en la cirugía resectiva pulmonar</p>
--

basada en la opinión de expertos, es considerar significativos incrementos (falta de respuesta) o descensos (respuesta) del FE_{NO} mayores del 20% para valores superiores a 50 ppb o mayores de 10 ppb para valores inferiores a 50 ppb de una visita a la siguiente.

- Detectar la falta de cumplimiento del tratamiento con corticosteroides.

Prueba de marcha de 6 min y desaturación de oxígeno durante el ejercicio

La distancia caminada en 6 min (PM6) es un buen índice de la función física⁵⁸⁻⁶¹, y tiene además valor pronóstico en muchas enfermedades respiratorias crónicas^{58,62-64}. Su coste es de unos 50 euros. Por lo general las personas sanas pueden caminar de 400 a 700 m, dependiendo de la edad, de la estatura y del sexo^{59,61}.

La desaturación durante el ejercicio, generalmente medida en una prueba de marcha, es un índice con valor pronóstico en las enfermedades vasculares pulmonares, en las enfermedades intersticiales y en la EPOC⁶⁵. Una caída en la SpO_2 de más del 4% (que termina por debajo del 93%) sugiere desaturación importante y se usa para valorar la necesidad y titular el uso de oxígeno en pacientes con enfermedades pulmonares crónicas⁶⁵⁻⁶⁷.

Ergoespirometría

Las aplicaciones de las pruebas de ejercicio cardiopulmonar en neumología son múltiples (tabla 5). La maquinaria cuesta unos 24.000 euros, más 9.000 euros del cicloergómetro. El coste por prueba es de 150 euros. Está fuera del propósito de este artículo una revisión detallada tales pruebas, y se recomienda al lector interesado lecturas más avanzadas⁶⁶⁻⁷⁵. El consumo máximo de oxígeno tiene un valor pronóstico en las enfermedades respiratorias^{65,68,70-75}.

Indicaciones

Las PFR son útiles para evaluar todas las formas de enfermedad pulmonar y como cribado de la presencia de la enfermedad en personas con factores de riesgo como el tabaquismo. Otras indicaciones para las pruebas de función pulmonar son:

- La evaluación de síntomas tales como tos crónica persistente, sibilancias, disnea y tos en condiciones de reposo o con el ejercicio.
- La evaluación objetiva del tratamiento broncodilatador.
- La evaluación de los efectos de la exposición a agentes nocivos para el pulmón (polvo o productos químicos).
- La evaluación del riesgo de los pacientes antes de la cirugía torácica y la prevención en cualquier cirugía en pacientes en los que se sospeche enfermedad pulmonar tratable no conocida.
- La evaluación objetiva de la disfunción o discapacidad.

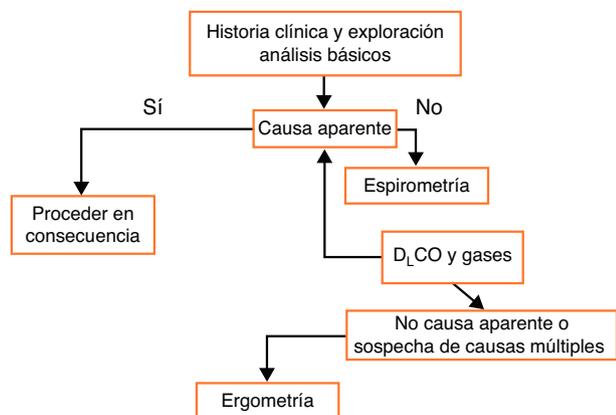


Figura 5. Algoritmo de uso de las pruebas funcionales en la valoración de la disnea.

Disnea crónica

Muchas enfermedades pulmonares comienzan de forma lenta e insidiosa y, finalmente, se manifiestan con síntomas no específicos, como la disnea de esfuerzo. Las PFR son una parte esencial de la rutina diagnóstica en estos pacientes. La espirometría debe ser la primera prueba y ordenar nuevas pruebas en función de sus resultados. Si la causa de la disnea de esfuerzo sigue sin aclarar después de las pruebas de broncodilatación, DLco y volúmenes pulmonares, puede ser útil una ergoespirometría (fig. 5).

Tos crónica

Es un síntoma muy frecuente, y puede suponer hasta el 40% de las consultas externas de neumología⁷⁶. Cuando por la historia clínica y la radiografía de tórax se sospeche asma o EPOC será necesaria una espirometría y prueba de broncodilatadores. Antes de pedir una prueba de hiperreactividad hay que verificar que el paciente tiene tos persistente (>8 semanas), que no toma medicación (inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina) o tiene otras causas de tos (radiografía normal), y que no tiene una probabilidad clínica muy alta de asma, reflujo gastroesofágico o rinitis, en cuyo caso es preferible un ensayo terapéutico individual previo^{76,77}.

Asma

La espirometría antes y después de un broncodilatador está indicada en el estudio inicial de pacientes con sospecha de asma y en su seguimiento. La demostración de broncodilatación con un cuadro clínico compatible es muy sugestiva de asma¹⁹. También está indicada ante síntomas atípicos de asma como opresión en el pecho o tos con el ejercicio o la exposición al aire frío, polvo, humos o carcajadas, que sugiere hiperreactividad bronquial. En estos casos la espirometría hecha en momentos en que el paciente esté asintomático incluso tras broncodilatadores puede ser normal y no mejorar tras broncodilatadores, por lo que en una segunda visita se debe llevar a cabo una prueba de hiperreactividad¹⁹. Alternativamente hay que medir la FE_{NO} y, si está elevada (> 35-50 ppb), realizar un ensayo de tratamiento^{19,57} o medir la variabilidad del PEF durante 15 días¹⁹. La curva flujo volumen puede ser útil en la detección de «disfunción de las cuerdas vocales» en pacientes con asma atípica o de difícil control.

EPOC

El FEV₁/VC < 70% tras broncodilatadores (o varias semanas de tratamiento)^{20,21} es criterio diagnóstico de EPOC en pacientes con

antecedentes de exposición al tabaco, al humo de leña o a nubes de polvo industriales y clínica de bronquitis crónica^{20,21}. La prueba de broncodilatadores no permite diferenciar la EPOC del asma, a no ser que la clínica lo sugiera y la respuesta sea muy notable (lo que se ha definido arbitrariamente como > 400 ml²¹); además, existe un fenotipo de la EPOC, llamado mixto, que presenta características de ambas enfermedades²². Tampoco ayuda a decidir el tratamiento^{23,24}, salvo que sea muy importante y se acompañe de otros criterios sugestivos de fenotipo mixto²². La medición de volúmenes pulmonares no suele ser útil en general, pero puede estar indicada en pacientes con patrón mixto³⁶ y en los casos en los que se plantee reducción de volumen³⁹. La DLco puede ser útil para diferenciar el enfisema de la bronquitis crónica; estos dos fenotipos no tienen tratamiento diferente, pero hay evidencia de que su evolución puede ser distinta, con una pérdida acelerada de FEV₁ en los enfisematosos⁷⁸. Anecdóticamente, la DLco puede tener cierto valor diferencial entre EPOC y asma, ya que en este último proceso nunca está disminuida y frecuentemente está elevada⁴⁹. La gasometría arterial en condiciones estables es dolorosa y solo es necesaria cuando sospechamos insuficiencia respiratoria hiper-cápnica o cuando la saturación por pulsioximetría es menor del 92%. Las pruebas de esfuerzo tienen un valor pronóstico^{72,74,79}, y la distancia caminada en la PM6 se ha integrado en el índice multifactorial BODE⁶⁴ que estratifica el riesgo mejor que el FEV₁²¹. Sin embargo, se carece de información sobre el coste-efectividad, y aunque la determinación del índice BODE ofrece información pronóstica adicional, es el sentir general que dicha información no es suficiente para justificar el tiempo y el coste de la realización rutinaria de la PM6 en todos los pacientes²¹. Una variante de la PM6 se usa para titular el oxígeno cuando se prescribe oxigenoterapia ambulatoria⁶⁵⁻⁶⁷.

La espirometría es esencial en el seguimiento de los pacientes con EPOC para monitorizar la eficacia de tratamiento (tabla 2) y la progresión de la enfermedad^{78,80}. No parece tener sentido hacer más de una al año sin otros motivos que el seguimiento^{78,80}. Debemos esperar descensos del FEV₁ de entre 30 y 40 ml/año. Descensos superiores pueden estar relacionados con el fenotipo enfisema, con la persistencia en fumar, con el mal control de las exacerbaciones o con insuficiente tratamiento^{23,81,82}. Estos cambios están por debajo de la variabilidad de la prueba, así que para interpretarlos hay que disponer de espirometría de calidad y realizarla en las mismas condiciones (mismo laboratorio, mismo ambiente farmacológico, paciente estable) y varios puntos (dos o tres años), a no ser que el descenso (o mejoría) supere la variabilidad de la prueba (tabla 2). En los pacientes con FEV₁ < 1 l la espirometría puede ser poco sensible a los cambios por la variabilidad de la prueba (12% o 190 ml). En estos pacientes, otras determinaciones como las mediciones de síntomas, la calidad de vida, la desaturación en ejercicio o la tolerancia al esfuerzo pueden ser más sensibles a las intervenciones y al progreso de la enfermedad que el propio FEV₁^{65,83}.

Enfermedades neuromusculares

Desde el advenimiento de la ventilación mecánica no invasiva un número cada vez mayor de pacientes con insuficiencia respiratoria grave se mantienen con esta terapia, y la demanda de las pruebas destinadas a medir la fuerza muscular ha aumentado. Desde el punto de vista clínico práctico la VC es una prueba de cribado útil y su disminución en más del 25% en decúbito (normal, < 5%) comparado con la posición erecta es indicativo de enfermedad neuromuscular. La habilidad de toser eficazmente suele perderse cuando la VC es menor de 30 ml/kg, y una VC < 30% se considera que predice la inminencia de insuficiencia respiratoria en enfermedades neuromusculares crónicas, pero se debe acompañar de otras mediciones como la PaCO₂ y, a veces, la capnografía nocturna. Las presiones respiratorias son más sensibles que la VC y estarían

indicadas en el diagnóstico y el seguimiento como complemento, sobre todo en los casos en que la disminución de la capacidad vital con el decúbito no es clara.

Enfermedad pulmonar intersticial difusa

Las pruebas funcionales se deben poner en el contexto clínico radiológico. La espirometría es útil en la detección de restricción (VC), pero rara vez ayuda a establecer la causa⁸⁴. La DLco es útil como cribado de afectación pulmonar intersticial cuando se van a practicar intervenciones (trasplante de médula ósea, quimioterapia) que pueden causar EPID y para diferenciar las enfermedades intrínsecas del pulmón de otras causas de restricción, y también tiene un valor pronóstico^{15,16,84}. La desaturación en ejercicio también tiene valor pronóstico en estos pacientes^{65,84}, y la PM6 puede utilizarse para titular el oxígeno ambulatorio cuando llegue el caso^{65,66}. Todas estas pruebas tienen un papel en el seguimiento del paciente cada 6 o 12 meses, o cuando se presuma un cambio en la evolución de la enfermedad.

Enfermedad pulmonar vascular

La espirometría está indicada en la evaluación inicial de las enfermedades vasculares pulmonares para el diagnóstico diferencial con otros procesos⁸⁵. A veces se observa una disminución de la VC⁶. La DLco puede jugar un papel de cribado en la detección de hipertensión pulmonar, por ejemplo en enfermedades reumáticas^{6,86}, y en la valoración de su pronóstico^{44,85}, aunque se utilizan más otros índices derivados de la ecocardiografía y de las pruebas de esfuerzo⁸⁵. Aunque la PM6 es la más popular, la ergoespirometría puede tener ventajas al dar más información fisiológica y realizarse en general en un medio más seguro, como es el laboratorio⁶⁵. Las pruebas de esfuerzo son útiles en el seguimiento de estos pacientes y en la monitorización de la eficacia del tratamiento^{65,85}.

Valoración preoperatoria

Las pruebas funcionales solo están indicadas cuando se sospecha enfermedad respiratoria no conocida o reagudizada, susceptible de mejorar con el tratamiento y así reducir el riesgo, ya que nunca se debe contraindicar una cirugía necesaria en base a la función pulmonar⁸⁷. Excepciones a esta regla son la cirugía de aorta abdominal⁸⁸ y la cirugía de resección pulmonar. En esta última la combinación de la espirometría, la DLco y la ergoespirometría permiten la mejor estratificación del riesgo^{71,88}.

Valoración de discapacidad

La legislación española (Real Decreto 1971/1999, de 23 de diciembre, de procedimiento para el reconocimiento, declaración y calificación del grado de discapacidad) establece que la valoración de la discapacidad se debe efectuar basándose en criterios espirométricos, DLco o consumo máximo de oxígeno.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Crapo RO. Pulmonary-function testing. *N Engl J Med*. 1994;331:25-30.
- SEPAR 2011. Procedimientos de evaluación de la función pulmonar. En: Puente Maestu L, coordinador, Marín Trigo JM, Burgos Rincón F, Cobos Barroso N, Casanova Macario C, Cueto Ladrón de Guevara A, De Miguel Díez J, et al., editores. Manual SEPAR de Procedimientos. 1.ª ed. Madrid: Luzan; 2011.
- Aaron SD, Dales RE, Cardinal P. How accurate is spirometry at predicting restrictive pulmonary impairment? *Chest*. 1999;115:869-73.
- Glindmeyer HW, Lefante JJ, McCollister 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;151:412-22.
- Flenley DC. Chronic obstructive pulmonary disease. *Dis Mon*. 1988;34:537-99.
- Pellegrino R, Viegi G, Brusasco V, Crapo RO, Burgos F, Casaburi R, et al. Interpretative strategies for lung function tests. *Eur Respir J*. 2005;26:948-68.
- Enright PL, Stoller JK, Hollingsworth H. Overview of pulmonary function testing in adults [consultado 11 Feb 2012]. 2011. Disponible en: <http://www.uptodate.com>
- Hankinson JL, Odencrantz JR, Fedan KB. Spirometric reference values from a sample of the general U.S. population. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999;159:179-87.
- Becklake MR, Rodarte JR, Kalica AR. NHLBI workshop summary. Scientific issues in the assessment of respiratory impairment. *Am Rev Respir Dis*. 1988;137:1505-10.
- Kanner RE, Renzetti Jr AD, Stanish WM, Barkman Jr HW, Klauber MR. Predictors of survival in subjects with chronic airflow limitation. *Am J Med*. 1983;74:249-55.
- Traver GA, Cline MG, Burrows B. Predictors of mortality in chronic obstructive pulmonary disease. A 15-year follow-up study. *Am Rev Respir Dis*. 1979;119:895-902.
- Anthonisen NR, Wright EC, Hodgkin JE. Prognosis in chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis*. 1986;133:14-20.
- Evaluation of impairment/disability secondary to respiratory disorders. American Thoracic Society. *Am Rev Respir Dis*. 1986;133:1205-9.
- Guidelines for the evaluation of impairment/disability in patients with asthma. American Thoracic Society. Medical Section of the American Lung Association. *Am Rev Respir Dis*. 1993;147:1056-61.
- Collard HR, King Jr TE, Bartelson BB, Vourlekis JS, Schwarz MI, Brown KK. Changes in clinical and physiologic variables predict survival in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003;168:538-42.
- Wells AU, Desai SR, Rubens MB, Goh NS, Cramer D, Nicholson AG, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis: a composite physiologic index derived from disease extent observed by computed tomography. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003;167:962-9.
- American Thoracic Society. Idiopathic pulmonary fibrosis: diagnosis and treatment. International consensus statement. American Thoracic Society (ATS), and the European Respiratory Society (ERS). *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;161:646-64.
- Neas LM, Schwartz J. Pulmonary function levels as predictors of mortality in a national sample of US adults. *Am J Epidemiol*. 1998;147:1011-8.
- Guía española para el manejo del asma [consultado 19 Dic 2011]. 2009. Disponible en: www.gemasma.com
- Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive lung disease. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). 2009-2011 [consultado 19 Dic 2011]. Disponible en: <http://www.goldcopd.org/Guidelineitem.asp?1=2&l2=1&intId=2180>
- National Clinical Guideline Centre. Chronic obstructive pulmonary disease: management of chronic obstructive pulmonary disease in adults in primary and secondary care. National Clinical Guideline Centre. 2010-2011 [consultado 19 Dic 2011]. Disponible en: <http://guidance.nice.org.uk/CG101/Guidance/pdf/English>
- Soler-Cataluña JJ, Cosío B, Izquierdo JL, López-Campos JL, Marín JM, Agüero R, et al. Documento de consenso sobre el fenotipo mixto EPOC/Asma. *Arch Bronconeumol*. 2011; en prensa. doi:10.1016/j.arbres.2011.12.009.
- Tashkin D, Kesten S. Long-term treatment benefits with tiotropium in COPD patients with and without short-term bronchodilator responses. *Chest*. 2003;123:1441-9.
- Calverley PM, Burge PS, Spencer S, Anderson JA, Jones PW. Bronchodilator reversibility testing in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*. 2003;58:659-64.
- Annesi-Maesano I. Epidemiology of chronic obstructive pulmonary disease. *Management of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*. 2006;38:41-70.
- Hanania NA, Sharafkhaneh A, Celli B, Decramer M, Lystig T, Kesten S, et al. Acute bronchodilator responsiveness and health outcomes in COPD patients in the UPLIFT trial. *Respir Res*. 2011;12:6.
- Boezen HM, Schouten JP, Postma DS, Rijcken B. Distribution of peak expiratory flow variability by age, gender and smoking habits in a random population sample aged 20-70 yrs. *Eur Respir J*. 1994;7:1814-20.
- Reddel HK, Marks GB, Jenkins CR. When can personal best peak flow be determined for asthma action plans? *Thorax*. 2004;59:922-4.
- Gibson PG. Monitoring the patient with asthma: an evidence-based approach. *J Allergy Clin Immunol*. 2000;106:17-26.
- Crapo RO, Casaburi R, Coates AL, Enright PL, Hankinson JL, Irvin CG, et al. Guidelines for methacholine and exercise challenge testing-1999. This official statement of the American Thoracic Society was adopted by the ATS Board of Directors, July 1999. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;161:309-29.
- Cockcroft DW, Ruffin RE, Dolovich J, Hargreave FE. Allergen-induced increase in non-allergic bronchial reactivity. *Clin Allergy*. 1977;7:503-13.
- Paoletti P, Carrozzi L, Viegi G, Modena P, Ballerín L, Di Pede F, et al. Distribution of bronchial responsiveness in a general population: effect of sex, age, smoking, and level of pulmonary function. *Am J Respir Crit Care Med*. 1995;151:1770-7.

33. Laprise C, Laviolette M, Boutet M, Boulet LP. Asymptomatic airway hyperresponsiveness: relationships with airway inflammation and remodelling. *Eur Respir J*. 1999;14:63–73.
34. Shore SA, Huk O, Mannix S, Martin JG. Effect of panting frequency on the plethysmographic determination of thoracic gas volume in chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis*. 1983;128:54–9.
35. Swanney MP, Beckert LE, Frampton CM, Wallace LA, Jensen RL, Crapo RO. Validity of the American Thoracic Society and other spirometric algorithms using FVC and forced expiratory volume at 6 s for predicting a reduced total lung capacity. *Chest*. 2004;126:1861–6.
36. Dykstra BJ, Scanlon PD, Kester MM, Beck KC, Enright PL. Lung volumes in 4,774 patients with obstructive lung disease. *Chest*. 1999;115:68–74.
37. Ries AL. Measurement of lung volumes. *Clin Chest Med*. 1989;10:177–86.
38. Clausen JL. The diagnosis of emphysema, chronic bronchitis, and asthma. *Clin Chest Med*. 1990;11:405–16.
39. Fishman A, Martinez F, Naunheim K, Piantadosi S, Wise R, Ries A, et al. A randomized trial comparing lung-volume-reduction surgery with medical therapy for severe emphysema. *N Engl J Med*. 2003;348:2059–73.
40. Glady 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;123:1939–46.
41. Goldman MD, Smith HJ, Ulmer WT. Whole-body plethysmography. En: Gosselink R, Stam H, editores. *Lung Function Testing*. Sheffield: European Respiratory Society; 2005. p. 15–42.
42. Bruschi C, Cerveri I, Zoia MC, Fanfulla F, Fiorentini M, Casali L, Grassi M, Grassi C. Reference values of maximal respiratory mouth pressures: a population-based study. *Am Rev Respir Dis*. 1992;146:790–3.
43. Enright PL, Kronmal RA, Manolio TA, Schenker MB, Hyatt RE. Respiratory muscle strength in the elderly. Correlates and reference values. *Cardiovascular Health Study Research Group*. *Am J Respir Crit Care Med*. 1994;149:430–8.
44. Kiakouama L, Cottin V, Glerant JC, Bayle JY, Mornex JF, Cordier JF. Conditions associated with severe carbon monoxide diffusion coefficient reduction. *Respir Med*. 2011;105:1248–56.
45. Horn M, Ries A, Neveu C, Moser K. Restrictive ventilatory pattern in precapillary pulmonary hypertension. *Am Rev Respir Dis*. 1983;128:163–5.
46. McLean A, Warren PM, Gillooly M, MacNee W, Lamb D. Microscopic and macroscopic measurements of emphysema: relation to carbon monoxide gas transfer. *Thorax*. 1992;47:144–9.
47. Kitaichi M, Nishimura K, Itoh H, Izumi T. Pulmonary lymphangiomyomatosis: a report of 46 patients including a clinic-pathologic study of prognostic factors. *Am J Respir Crit Care Med*. 1995;151:527–33.
48. Crausman RS, Jennings CA, Tuder RM, Ackerson LM, Irvin CG, King Jr TE. Pulmonary histiocytosis X: pulmonary function and exercise pathophysiology. *Am J Respir Crit Care Med*. 1996;153:426–35.
49. Collard P, Njiniou B, Nejadnik B, Keyeux A, Frans A. Single breath diffusing capacity for carbon monoxide in stable asthma. *Chest*. 1994;105:1426–9.
50. Collard P, Wilputte JY, Aubert G, Rodenstein DO, Frans A. The single-breath diffusing capacity for carbon monoxide in obstructive sleep apnea and obesity. *Chest*. 1996;110:1189–93.
51. Greening AP, Hughes JM. Serial estimations of carbon monoxide diffusing capacity in intrapulmonary haemorrhage. *Clin Sci (Lond)*. 1981;60:507–12.
52. Gonzalez Mangado N, Aviles Ingles MJ, Peces-Barba G, Arevalo Gonzalez M, Lahoz Navarro F. A simple method of correcting diffusing capacity for alveolar volume reduction in restrictive lung diseases. *Respiration*. 1987;52:163–70.
53. Frans A, Nemery B, Veriter C, Lacquet L, Francis C. Effect of alveolar volume on the interpretation of single breath DLCO. *Respir Med*. 1997;91:263–73.
54. Hughes JM, Pride NB. In defence of the carbon monoxide transfer coefficient Kco (TLco/VA). *Eur Respir J*. 2001;17:168–74.
55. Kanengiser LC, Rapoport DM, Epstein H, Goldring RM. Volume adjustment of mechanics and diffusion in interstitial lung disease. Lack of clinical relevance. *Chest*. 1989;96:1036–42.
56. ATS/ERS recommendations for standardized procedures for the online and offline measurement of exhaled lower respiratory nitric oxide and nasal nitric oxide, 2005. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005;171:912–30.
57. Dweik RA, Boggs PB, Erzurum SC, Irvin CG, Leigh MW, Lundberg JO, et al. An official ATS clinical practice guideline: interpretation of exhaled nitric oxide levels (FENO) for clinical applications. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;184:602–15.
58. ATS statement: guidelines for the six-minute walk test. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;166:111–7.
59. Enright PL. The six-minute walk test. *Respir Care*. 2003;48:783–5.
60. Swigris JJ, Wamboldt FS, Behr J, Du Bois RM, King TE, Raghu G, et al. The 6 minute walk in idiopathic pulmonary fibrosis: longitudinal changes and minimum important difference. *Thorax*. 2010;65:173–7.
61. Casanova C, Celli BR, Barria P, Casas A, Cote C, De Torres JP, et al. The 6-min walk distance in healthy subjects: reference standards from seven countries. *Eur Respir J*. 2011;37:150–6.
62. Badesch DB, Abman SH, Ahearn GS, Barst RJ, McCrory DC, Simonneau G, et al. Medical therapy for pulmonary arterial hypertension: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. 2004;126:355–625.
63. Lama VN, Flaherty KR, Toews GB, Colby TV, Travis WD, Long Q, et al. Prognostic value of desaturation during a 6-minute walk test in idiopathic interstitial pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003;168:1084–90.
64. Celli BR, Cote CG, Marin JM, Casanova C, Montes OM, Mendez RA, et al. The body-mass index, airflow obstruction, dyspnea, and exercise capacity index in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med*. 2004;350:1005–12.
65. Palange P, Ward SA, Carlsen KH, Casaburi A, Gallagher CG, Gosselink R, et al. Recommendations on the use of exercise testing in clinical practice. *Eur Respir J*. 2007;29:185–209.
66. Leggett RJ, Flenley DC. Portable oxygen and exercise tolerance in patients with chronic hypoxic cor pulmonale. *Br Med J*. 1977;2:84–6.
67. Morante F, Guell R, Mayos M. Efficacy of the 6-minute walk test in evaluating ambulatory oxygen therapy. *Arch Bronconeumol*. 2005;41:596–600.
68. Ortega F, Montemayor T, Sanchez A, Cabello F, Castillo J. Role of cardiopulmonary exercise testing and the criteria used to determine disability in patients with severe chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 1994;150:747–51.
69. Wasserman K, Hansen JE, Sue DY, Stringer WW, Whipp BJ. Clinical applications of cardiopulmonary exercise testing. En: Wasserman K, Hansen JE, Sue DY, Stringer WW, Whipp BJ, editores. *Principles of exercise testing and interpretation*. 4.ª ed. Filadelfia: Lippincott Williams & Wilkins; 2005. p. 198–214.
70. Puente-Maestu L, Villar F, Gonzalez-Casurran G, Moreno N, Martinez Y, Simon C, et al. Early and long-term validation of an algorithm assessing fitness for surgery in patients with postoperative FEV and diffusing capacity of the lung for carbon monoxide <40%. *Chest*. 2011;139:1430–8.
71. ATS/ACCP Statement on cardiopulmonary exercise testing. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003;167:211–77.
72. Cote CG, Pinto-Plata VM, Marin JM, Nekach H, Dordelly LJ, Celli BR. The modified BODE index: validation with mortality in COPD. *Eur Respir J*. 2008;32:1269–74.
73. Wensel R, Opitz CF, Anker SD, Winkler J, Hoffken G, Kleber FX, et al. Assessment of survival in patients with primary pulmonary hypertension: importance of cardiopulmonary exercise testing. *Circulation*. 2002;106:319–24.
74. Myers J, Prakash M, Froelicher V, Do D, Partington S, Atwood JE. Exercise capacity and mortality among men referred for exercise testing. *N Engl J Med*. 2002;346:793–801.
75. Tojo N, Ichioka M, Chida M, Miyazato I, Yoshizawa Y, Miyasaka N. Pulmonary exercise testing predicts prognosis in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Intern Med*. 2005;44:20–5.
76. Irwin RS, Baumann MH, Bolser DC, Boulet LP, Braman SS, Brightling CE, et al. Diagnosis and management of cough executive summary: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. 2006;129:15–23S.
77. Kastelik JA, Aziz I, Ojoo JC, Thompson RH, Redington AE, Morice AH. Investigation and management of chronic cough using a probability-based algorithm. *Eur Respir J*. 2005;25:235–43.
78. Vestbo J, Edwards LD, Scanlon PD, Yates JC, Agustí A, Bakke P, et al. Changes in forced expiratory volume in 1 second over time in COPD. *N Engl J Med*. 2011;365:1184–92.
79. Celli BR. Predictors of mortality in COPD. *Respir Med*. 2010;104:773–9.
80. Scanlon PD, Connett JE, Waller LA, Altose MD, Bailey WC, Buist AS. Smoking cessation and lung function in mild-to-moderate chronic obstructive pulmonary disease. The Lung Health Study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;161:381–90.
81. Donaldson GC, Seemungal TA, Bhowmik A, Wedzicha JA. Relationship between exacerbation frequency and lung function decline in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*. 2002;57:847–52.
82. Kanner RE, Anthonisen NR, Connett JE. Lower respiratory illnesses promote FEV(1) decline in current smokers but not ex-smokers with mild chronic obstructive pulmonary disease: results from the lung health study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;164:358–64.
83. O'Donnell DE, Fluge T, Gerken F, Hamilton A, Webb K, Aguilaniu B, et al. Effects of tiotropium on lung hyperinflation, dyspnoea and exercise tolerance in COPD. *Eur Respir J*. 2004;23:832–40.
84. Raghu G, Collard KR, Egan JJ, Martinez FJ, Behr J, Brown KK, et al. An official ATS/ERS/JRS/ALAT statement: idiopathic pulmonary fibrosis: evidence-based guidelines for diagnosis and management. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;183:788–824.
85. McLaughlin VV, Archer SL, Badesch DB, Barst RJ, Farber HW, Lindner JR, et al. ACCF/AHA 2009 expert consensus document on pulmonary hypertension a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Expert Consensus Documents and the American Heart Association developed in collaboration with the American College of Chest Physicians; American Thoracic Society, Inc.; and the Pulmonary Hypertension Association. *J Am Coll Cardiol*. 2009;53:1573–619.
86. Handa T, Nagai S, Miki S, Ueda S, Yukawa N, Fushimi Y, et al. Incidence of pulmonary hypertension and its clinical relevance in patients with interstitial pneumonias: comparison between idiopathic and collagen vascular disease associated interstitial pneumonias. *Intern Med*. 2007;46:831–7.
87. Smetana GW, Lawrence VA, Cornell JE. Preoperative pulmonary risk stratification for noncardiothoracic surgery: systematic review for the American College of Physicians. *Ann Intern Med*. 2006;144:581–95.
88. Brunelli A, Charloux A, Bolliger CT, Rocco G, Sculier JP, Varela G, et al. ERS/ESTS clinical guidelines on fitness for radical therapy in lung cancer patients (surgery and chemo-radiotherapy). *Eur Respir J*. 2009;34:17–41.