

Dirección Postal: Perdriel 74, 1280 Ciudad Autónoma de Buenos Aires, República Argentina.
Fax: (54) (11) 4304 3393.
e-mail: silvia.quadrelli@gmail.com

Recibido: 15/11/2009
Aceptado: 26/12/2009

Factores predictores de la caída de la saturación de oxígeno durante la caminata de 6 minutos en la fibrosis pulmonar idiopática

Autores Luciana Molinari¹, Silvia Quadrelli¹, Gabriela Tabaj¹, Alejandro Salvado¹, Julio Chertcoff¹

¹ Instituto de Enfermedades Intersticiales del Pulmón – Hospital Británico de Buenos Aires

Resumen

La prueba de caminata de seis minutos (PC6m) es potencialmente útil en la fibrosis pulmonar idiopática (FPI), ya que proporciona información para el pronóstico. El objetivo de nuestro estudio fue determinar si las pruebas funcionales pulmonares en reposo pueden predecir la disminución de la saturación de oxígeno (SaO_2) durante una prueba PC6m y si la distancia caminada se correlaciona con las pruebas funcionales pulmonares en reposo. Se incluyeron 53 pacientes con diagnóstico de FPI de acuerdo a la definición de la ATS/ERS a los que se les realizó espirometría, medición de volúmenes pulmonares, DLCO y PC6m. Los metros caminados en la PC6m no se correlacionaron con la edad ($r = -0.154$; $p = 0.272$), ni con la DLCO en % del valor predicho ($r = 0.261$, $p = 0.065$), pero en cambio se correlacionaron con la SaO_2 basal ($r = 0.359$; $p = 0.007$). Los pacientes que mostraron caída de la SaO_2 no fueron diferentes de los que no mostraron desaturación en términos de presencia de disnea en el momento del diagnóstico (78 vs 66 %; $p = 0.124$), presencia de una TAC catalogada como neumonía intersticial usual definitiva (72% vs 80%; $p = 0.52$) o proporción de pacientes con CVF normal como % del valor predicho (59% vs 77%; $p = 0.29$) pero tuvieron diferencias estadísticamente significativas en la CVF (61.80 ± 17.50 vs. 82.50 ± 19.02 ; $p = 0.003$) y en la saturación basal (94.03 ± 1.98 vs. 95.87 ± 2.17 ; $p = 0.004$). Como conclusión la caída de la SaO_2 durante la PC6m no puede predecirse por los valores de la DLCO ni por las anomalías encontradas en la TAC de tórax pero se correlaciona con la disminución de la CVF. Este estudio enfatiza la importancia de evaluar la caída de la SaO_2 en la FPI independientemente de la disnea o la DLCO.

Palabras clave > fibrosis pulmonar idiopática, prueba de caminata de seis minutos, saturación de oxígeno

Abstract

Predictors factors of the fall of oxygen saturation during the six-minute walk test in Idiopathic Pulmonary Fibrosis

The six-minute walk-test (6mWT) is potentially useful to define prognosis in patients with idiopathic pulmonary fibrosis (IPF). The objective of this study was to determine if resting pulmonary function tests (PFT) can predict the presence of decrease of oxygen saturation (SaO_2) during a 6mWT and if the walked distance correlates with the resting PFT. Fifty-three patients with IPF were included according to the ATS/ERS consensus definition. Pulmonary function tests (including spirometry, lung volumes and diffusing lung capacity of carbon monoxide - DLCO) and a 6mWT were performed in all patients. The walked distance during a 6mWT did not correlate with age ($r = -0.154$; $p = 0.272$) or DLCO as % of predicted value ($r = 0.261$, $p = 0.065$), but it correlated with baseline SaO_2 ($r = 0.359$; $p = 0.007$). No significant difference was found in patients who showed fall of oxygen saturation in comparison with those who did not in the proportion of the following variables: dyspnea at the moment of diagnosis (78 vs. 66%; $p = 0.124$), high resolution computed tomography (HRCT) showing definitive usual interstitial pneumonia (72% vs.

80%; $p = 0.52$) and normal FVC as % of predicted value (59 % vs. 77 %; $p = 0.29$). In contrast, there was a significant difference in FVC (61.80 ± 17.50 vs. 82.50 ± 19.02 , $p = 0.003$) and in basal saturation (94.03 ± 1.98 vs. 95.87 ± 2.17 , $p = 0.004$) between these two groups. The fall of SaO_2 during the 6mWT cannot be predicted by clinical variables or HRCT findings but it does relate to the fall of FVC. This study shows the importance of performing the 6mWT independently of the presence of dyspnea or spirometry results.

Key words: idiopathic pulmonary fibrosis, 6 minute walk-test, oxygen saturation

Introducción

La fibrosis pulmonar idiopática (FPI) es una enfermedad pulmonar intersticial (EPI) progresiva de causa desconocida, con una alta tasa de morbilidad, usualmente durante los primeros tres a cinco años desde el momento del diagnóstico²⁻⁵.

Hay evidencias de que las pruebas de función pulmonar en reposo proporcionan información valiosa sobre pronóstico en la FPI, tanto en la evaluación inicial de la enfermedad⁶⁻⁹ como en el seguimiento a lo largo del tiempo¹⁰. La severidad de la caída de la saturación de oxígeno (SaO_2) al final de una prueba de ejercicio máximo es el principal componente de los índices clínico-radiológico-fisiológicos, descriptos por varios autores como indicadores de gran valor pronóstico¹¹.

Sin embargo, la realización de pruebas de esfuerzo máximo no siempre es factible cuando la enfermedad pulmonar se encuentra en un estadio avanzado o cuando hay enfermedad cardíaca concomitante. Por lo tanto, existe un creciente interés en desarrollar pruebas de ejercicio menos agresivas para pacientes con enfermedad pulmonar de distinta etiología. La prueba de caminata de seis minutos (PC6m), ampliamente reconocida como una valiosa herramienta clínica en la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), es potencialmente una prueba útil en la FPI y brinda información pronóstica probablemente más precisa que las pruebas de función pulmonar en reposo¹².

Aunque la PC6m se ha impuesto ampliamente como herramienta clínica para evaluar pacientes con enfermedad cardíaca¹³, enfermedad pulmonar obstructiva crónica¹⁴, enfermedad vascular¹⁵, y enfermedades neuromusculares¹⁶, su uso no está generalizado en las enfermedades intersticiales. Las pruebas más utilizadas para la evaluación de estos pacientes son la medición de volúmenes pulmonares estáticos y la difusión de monóxido

de carbono (DLCO). Las relaciones entre la magnitud de la afectación de estas mediciones en la FPI y los resultados de la PC6m (en distancia recorrida o en variaciones de la SaO_2) no han sido aún correctamente caracterizadas^{9, 17}.

El objetivo del presente estudio fue determinar la correlación entre los metros caminados en una PC6m y las variables clínicas y funcionales de los pacientes con FPI. Se intentó además identificar si existen diferencias clínicas o funcionales que permitan predecir qué pacientes presentarán caída de la SaO_2 en una caminata de 6 minutos.

Material y métodos

Se incluyeron pacientes que se presentaron de manera consecutiva en nuestra unidad entre los meses de octubre de 1998 y octubre de 2008 con diagnóstico de FPI de acuerdo a la definición de la ATS/ERS¹⁸.

Los pacientes tenían confirmación de neumonía intersticial usual (NIU) por biopsia quirúrgica o una tomografía computada de tórax de alta resolución (TACAR) considerada como NIU definitiva por dos observadores independientes, que no conocían el diagnóstico ni los resultados de la evaluación funcional. Los criterios radiológicos para definir NIU fueron: infiltrado reticular subpleural, periférico, a predominio bibasal, distorsión del parénquima, bronquiectasias por tracción y áreas en panal de abeja, con escaso o nulo vidrio esmerilado^{19, 20}.

Se requirió que los pacientes cumplan todos los criterios mayores y por lo menos tres de los menores para realizar el diagnóstico de FPI. Los criterios clínicos mayores fueron:

1. Exclusión de otras causas de Enfermedad Pulmonar Intersticial.
2. Anomalías en el funcional respiratorio con Defecto restrictivo en la espirometría (disminución de la CV con aumento de la relación VEF1/

CVF) o alteración del intercambio gaseoso (aumento de $P(A-a)O_2$, disminución de PaO_2 con el ejercicio o disminución de la DLCO).

3. TAC de tórax con infiltrado reticular bibasal con mínimas áreas de vidrio esmerilado.

4. BTB sin hallazgos de diagnóstico alternativo.

Y los Criterios Menores:

1. Edad mayor a 50 años.,
2. Disnea de esfuerzo insidiosa, de causa no explicada.,
3. Síntomas de más de 3 meses de evolución,
4. Rales Velcro bibasales.

Los pacientes fueron excluidos si mostraban inestabilidad clínica, PaO_2 en reposo menor de 60 mmHg o comorbilidad severa (Angina inestable, IAM durante el mes previo, HTA no controlada) ó de cualquier tipo que impidiera la realización de la caminata de 6 min²¹.

A todos los pacientes se les realizó espirometría, medición de volúmenes pulmonares mediante pletismografía pulmonar y de la DLCO (Sensor Medics Vmax 229 versión ivs-0101-05-2) según normas de la American Thoracic Society (ATS)²². Los valores se expresaron como porcentaje del valor predicho.

Prueba de caminata de seis minutos

Todos los pacientes realizaron las pruebas bajo las mismas condiciones, en el mismo laboratorio pulmonar, siempre con los mismos dos técnicos entrenados y que desconocían el diagnóstico histológico. Se monitorizó la presión arterial basal, la frecuencia cardíaca y la saturación arterial usando un oxímetro de pulso (Nonin 9500 – Onyx). Los pacientes con SaO_2 en reposo menor a 88% respirando aire ambiente fueron excluidos del grupo de estudio. Los pacientes recibieron las siguientes instrucciones: “El objetivo de esta prueba es caminar tan rápidamente como pueda durante seis minutos, recorriendo la mayor distancia que le sea posible. Usted puede frenar si es necesario. Si se detiene, nosotros deseáramos que usted reinicie la caminata lo más pronto posible. Su objetivo es caminar lo más rápido que pueda, la mayor distancia que le sea posible en seis minutos”. Con el fin de garantizar una evaluación precisa de la saturación de oxígeno, el investigador comprobó que la señal de frecuencia cardíaca del oxímetro fuera aceptable y concordante con la registrada previo a comenzar la prueba.

Los pacientes caminaron sobre una superficie plana, recibiendo un aliento suave por parte de

los técnicos, cada treinta segundos. La saturación de O_2 fue medida de manera continua durante la caminata. Si el paciente presentaba una saturación de 88% o menor, el estudio se repetía con la administración de oxígeno suplementario^{12, 13} y siguiendo las recomendaciones publicadas¹⁴. La distancia máxima fue definida como la máxima distancia recorrida durante la caminata a respirando aire ambiente u oxígeno suplementario.

Análisis estadístico

Se utilizó prueba de t para muestras independientes para comparación de las variables continuas y prueba de chi cuadrado con test exacto de Fisher para comparación de proporciones. Se utilizó regresión lineal para determinar la correlación entre las variables funcionales y los metros caminados. Se utilizó regresión logística para determinar riesgo de caída de la SaO_2 en función de la capacidad vital (CV), la DLCO o la SaO_2 basal. Se eligió un valor de $p = < 0.05$ para determinar significación estadística. Todos los valores son a dos colas.

Resultados

Se incluyeron 53 pacientes con fibrosis pulmonar idiopática (18 mujeres; 34%), edad media $64,08 \pm 9,22$, (rango 40-80) que tuvieron diagnóstico de certeza y datos clínicos completos entre octubre de 1998 y diciembre de 2008. El tiempo de seguimiento promedio fue de $19 \pm 16,3$ meses (rango 1-96 meses). Catorce pacientes tenían biopsia de pulmón por videotoracoscopia con diagnóstico de NIU y el resto tenían hallazgos de la TAC considerados inequívocos de NIU. El tiempo promedio de síntomas hasta el diagnóstico fue de $11,58 \pm 10,53$ meses (rango 0-51). Trece pacientes (24,5%) no tenían disnea en el momento del diagnóstico y el motivo de consulta fue una radiografía de tórax anormal. La CVF al momento del diagnóstico fue $66,68 \pm 19,56\%$ del teórico y el VEF1 $82,97 \pm 21,20\%$ del teórico. Las restantes características funcionales se muestran en la Tabla 1. En 46 pacientes la TAC de tórax fue considerada “definitiva de NIU”. Once (20,7%) pacientes murieron durante el período de seguimiento.

La cantidad de metros caminados en la PC6m no correlacionó con la edad ($r = -0,154$; $p = 0,272$). No hubo correlación entre los metros caminados y la CVF en % del predicho ($r = 0,249$ $p = 0,078$). Los metros caminados tampoco correlacionaron

Tabla 1. Características de la población

Indicador	
CVF (%)	66.68 ± 19.56
VEF1 (%)	82.97 ± 21.20
DLCO (%)	49.59 ± 16.91
DLCO/VA (%)	91.04 ± 37.68
SaO ₂ basal	94.55 ± 2.18
Caída de la SaO ₂ en ejercicio	7.67 ± 4.19
Metros caminados	376 ± 132.48

Tabla 2. Comparación entre la población de pacientes con y sin caída de la SaO₂=4%

Indicador	Pacientes con caída de la SaO ₂ =4	Pacientes sin caída de la SaO ₂	p
Edad	64.15 ± 8.68	63.93 ± 10.92	0.986
Tiempo de síntomas hasta diagnóstico	12.06 ± 11.95	11.40 ± 7.73	0.943
CVF%	61.80 ± 17.50	82.50 ± 19.02	0.003
DLCO%	47.49 ± 17.47	54.21 ± 16.15	0.233
SaO ₂ INICIAL	94.03 ± 1.98	95.87 ± 2.17	0.004
M Metros caminados	372 ± 166	387 ± 117	0.807

con la DLCO en % del predicho ($r = 0.261$, $p = 0.065$), con el valor de DLCO/VA en % del predicho ($r = 0.223$; $p = 0.284$) ni con la magnitud de la caída de la SaO₂ durante la caminata ($r = -0.225$; $p = 0.09$) pero si correlacionaron con la SaO₂ basal ($r = 0.359$; $p = 0.007$).

Los pacientes fueron separados en dos grupos: aquellos que mostraron caída de la SaO₂ igual o mayor a 4 puntos durante la caminata ($n=38$) y aquellos que no mostraron caída de la saturación. Los pacientes no fueron diferentes en términos de presencia o no de disnea en el momento del diagnóstico (78% en el grupo que desaturaba vs 66%; $p=0.124$), presencia o no de una TAC catalogada como NIU definitiva (72% vs. 80%; $p = 0.52$), proporción de pacientes con CVF en % del predicho normal (59.33% vs 77.43%; $p = 0.29$) o presencia de un Borg 0 al inicio de la caminata (66% vs. 80%; $p=1$). Pero si tuvieron diferencias estadísticamente significativas en la CVF (61.80 ± 17.50 vs. 82.50 ± 19.02; $p: 0.003$) y en la saturación basal (94.03 ± 1.98 vs. 95.87 ± 2.17; $p: 0.004$). (Tabla 2).

Los pacientes que presentaron caída de la SaO₂ severa, igual o mayor a 10 puntos, no mostraron distintas características clínicas o funcionales comparados a los que sufrieron disminución de entre 4 y 9 puntos. Los pacientes no fueron diferentes en términos de presencia o no de disnea en el momento del diagnóstico, (16% en el grupo que desaturaba > 10 puntos vs 56% ; $p=1.000$), presencia o no de una TAC catalogada como NIU definitiva (20% vs 60%; $p = 1.000$), proporción de pacientes con CVF en % del predicho normal (4% vs 28%; $p = 1.000$) o presencia de un Borg 0 al inicio de la caminata (16% vs. 60%; $p=1.000$).

Discusión

Los resultados del presente estudio demuestran que la caída de la SaO₂ durante la caminata de 6 minutos correlaciona con la caída de la CVF pero no puede predecirse por los valores de DLCO, ni por las anomalías encontradas en la TAC de tórax. Así mismo los metros caminados no correlacionan con la capacidad vital forzada ni con la DLCO en porcentaje del predicho, pero sí lo hacen con la SaO₂ inicial.

La FPI es una enfermedad fatal, sin tratamiento efectivo conocido. El manejo de estos pacientes implica la toma de decisiones complejas, teniendo en cuenta que los tratamientos disponibles presentan posibles efectos secundarios serios, con mínima chance de respuesta efectiva. La medición de la función pulmonar es esencial para monitorear la enfermedad y fundamentalmente para definir el pronóstico y el momento de incorporar al paciente a un plan de trasplante pulmonar^{1, 23}.

Los parámetros funcionales son de utilidad para predecir la sobrevida, en ocasiones con mayor certeza que las características histopatológicas⁸⁻²⁵.

La caminata de 6 minutos ha mostrado ser útil para definir pronóstico en varias enfermedades respiratorias^{13, 16}. Las variables analizadas incluyen la distancia caminada (que puede incluir detenciones) y la presencia y magnitud de la desaturación de oxígeno. Recientemente fue demostrado que la caminata de 6 min es un estudio reproducible en pacientes con fibrosis pulmonar idiopática²⁶, lo cual aumenta su confiabilidad pronóstica. Lama et al.¹² demostraron que la caída de la saturación, más que los metros caminados, predecían un aumento del riesgo de mortalidad, aún ajusta-

do para la edad, el sexo y la DLCO basal. Flaherty et al²⁷ en cambio mostraron que la distancia caminada no fue efectiva para predecir mayor riesgo de mortalidad una vez que la caída de la saturación era tenida en cuenta, hallazgo que difiere del lo publicado por Hallstrand y Kawut^{3, 28}. Estas diferencias probablemente estén relacionadas con los diferentes protocolos de caminata y con el uso ó no de oxígeno suplementario.

La importancia del valor predictivo de la caminata de 6 minutos reside en su mayor simplicidad. El rol de la hipoxemia en el ejercicio como elemento predictivo ya había sido sugerido previamente a través del uso del índice clínico-fisiológico que mostraba que retirar la PaO₂ basal de los indicadores utilizados no producía cambios significativos en la predicción de riesgo de muerte, pero que la PaO₂ después de las pruebas de ejercicio cardiopulmonar eran significativamente predictiva y explicaba más del 10% de la sobrevida¹⁷. De manera similar Miki y colaboradores²⁹ mostraron en 41 pacientes con FPI, que la hipoxemia producida por ejercicio, evaluada mediante la relación PaO₂/VO₂ en el test de ejercicio cardiopulmonar correlacionaba de manera significativa con la sobrevida. Sin embargo la disponibilidad para realizar un test cardiopulmonar no es generalizada, y algunos pacientes tienen dificultades para alcanzar el esfuerzo máximo cuando hay comorbilidad asociada o severo deterioro de su estado general.

A pesar de su simplicidad, en muchas instituciones la caminata de 6 minutos no se realiza rutinariamente o está poco estandarizada³⁰. En Argentina y probablemente en muchos países de América Latina, si bien la TAC de tórax está disponible para casi todos los neumonólogos que ven pacientes con enfermedades del intersticio, la DLCO es menos accesible: el 25.4% de los neumonólogos encuestados en un estudio argentino del año 2000 nunca tiene oportunidad de utilizarla y 35.6% sólo puede hacerlo ocasionalmente³¹. En condiciones de difícil accesibilidad y ante el escepticismo que genera la baja expectativa de respuestas al tratamiento, es común que los pacientes sean transferidos tardíamente a centros de referencia terciaria o se indiquen estudios más difíciles de obtener solamente cuando aparecen síntomas que preocupan al paciente.

Cuando diseñamos nuestro estudio intentamos reproducir las condiciones habituales de la práctica clínica en la que, de acuerdo a las recomenda-

ciones actuales, el diagnóstico de FPI es aceptado ante la existencia de criterios clínicos y por la presencia de una biopsia compatible con NIU, o evidencias tomográficas inequívocas de NIU. Habiendo sido ya demostrada la reproducibilidad del método realizamos una única caminata, que la totalidad de los pacientes pudo realizar, con detenciones ocasionales²⁶. Esto demuestra la factibilidad del uso de la PC6m en los pacientes con diagnóstico de FPI.

Los resultados de nuestro estudio muestran que no es posible predecir, ni por el patrón de la TAC de tórax, ni por la CVF, ni por la DLCO, qué pacientes van a presentar desaturación durante el ejercicio. Aceptando que el grupo de pacientes que presenta caída de la saturación durante el ejercicio tiene más riesgo de muerte, la evaluación de la caminata debería aplicarse sistemáticamente a todos los pacientes, independientemente de que presenten o no síntomas, o de que tengan una CVF normal. Conocer que el paciente se encuentra en un grupo de alto riesgo puede significar un aporte importante en la toma de decisiones, no sólo del paciente con respecto a su tratamiento, sino también para alertar al grupo de profesionales sobre la necesidad de un seguimiento mucho más exhaustivo para definir tempranamente el ingreso a un plan de trasplante de pulmón²⁷.

Bibliografía

1. 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.
2. Carrington CB, Gaensler EA, Coutu RE, FitzGerald MX, Gupta RG. Natural history and treated course of usual and desquamative interstitial pneumonia. *N Engl J Med* 1978; 298: 801-9.
3. Hallstrand TS, Boitano LJ, Johnson WC et al. The timed walk test as a measure of severity and survival in idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J* 2005; 25: 96-103.
4. Turner-Warwick M, Burrows B, Johnson A. Cryptogenic fibrosing alveolitis: clinical features and their influence on survival. *Thorax* 1980; 35: 171-80.
5. Hubbard R, Johnston I, Britton J. Survival in patients with cryptogenic fibrosing alveolitis: a population-based cohort study. *Chest* 1998; 113: 396-400.
6. Wells AU, Desai SR, Rubens MB et al. Idiopathic pulmonary fibrosis: a composite physiological index derived from disease extent observed by computed tomography. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167: 962-9.
7. Schwartz DA, Helmers RA, Galvin JR et al. Determinants of survival in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 149: 450-4.

8. Erbes R, Schaber T, Loddenkemper R. Lung function tests in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: are they helpful for predicting outcome? *Chest* 1997;111: 51-7.
9. King TE Jr, Schwarz MI, Brown K, Tooze JA, Colby TV, Waldron JA Jr, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis: relationship between histopathologic features and mortality. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: 1025-32.
10. Latsi PI, du Bois RM, Nicholson AG, Colby TV, Bisirtzoglou D, Nikolakopoulou A et al. Fibrotic idiopathic interstitial pneumonia: the prognostic value of longitudinal functional trends. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 168: 531-7.
11. Watters LC, King TE, Schwarz MI, Waldron JA, Stanford RE, Cherniak RM. A clinical, radiographic, and physiological scoring system for the longitudinal assessment of patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Am Rev Respir Dis* 1986; 133: 97-103.
12. 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.
13. Bittner V, Weiner DH, Yusuf S et al. Prediction of mortality and morbidity with a 6-minute walk test in patients with left ventricular dysfunction. SOLVD Investigators. *JAMA* 1993; 270: 1702-7.
14. Rejeski WJ, Foley KO, Woodard CM, Zaccaro DJ, Berry MJ. Evaluating and understanding performance testing in COPD patients. *J Cardiopulm Rehabil* 2000; 20:79-88.
15. McDermott MM, Greenland P, Liu K et al. The ankle-brachial index is associated with leg function and physical activity: the Walking and Leg Circulation Study. *Ann Intern Med* 2002; 136: 873-83.
16. Brooks D, De Rosie J, Mousseau M, Avendano M, Goldstein RS. Long term follow-up of ventilated patients with thoracic restrictive or neuromuscular disease. *Can Respir J* 2002; 9: 99-106.
17. King TE Jr, Tooze JA, Schwarz MI, Brown KR, Cherniak RM. Predicting survival in idiopathic pulmonary fibrosis: scoring system and survival model. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: 1171-81.
18. American Thoracic Society/European Respiratory Society International Multidisciplinary Consensus Classification of the Idiopathic Interstitial Pneumonias. This joint statement of the American Thoracic Society (ATS), and the European Respiratory Society (ERS) was adopted by the ATS board of directors, June 2001 and by the ERS Executive Committee, June 2001. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165: 277-304.
19. Padley SP, Hansell DM, Flower CD. Comparative accuracy of high resolution compute tomography and chest radiography in the diagnosis of chronic diffuse infiltrative lung disease. *Clin Radiol* 1991; 44: 222-6.
20. Tung KT, Wells AU, Rubens MB, Kirk JM, du Bois RM, Hansell DM. Accuracy of the typical computed tomographic appearances of fibrosing alveolitis. *Thorax*. 1993; 48: 334-8.
21. ATS Committee on Proficiency Standards for Clinical Pulmonary Function Laboratories. ATS statement: guidelines for the six-minute walk test. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166: 111-7.
22. Quadrelli S, Bosio M, Salvado A, Chertcoff J. Valor de la espirometría para el diagnóstico de restricción pulmonar. *Medicina* 2007; 67: 685-690.
23. Martinez FJ, Safran S, Weycker D et al. The clinical course of patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Ann Intern Med* 2005; 142: 963-7.
24. Mogulkoc N, Brutsche MH, Bishop PW, Greaves SM, Horrocks AW, Egan JJ. Pulmonary function in idiopathic fibrosis and referral for lung transplantation. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001; 164: 103-8.
25. Jegal Y, Kim DS, Shim TS et al. Physiology is a stronger predictor of survival than pathology in fibrotic interstitial pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171: 639-44.
26. Eaton T, Young P, Milne D, Wells AU. Six-minute walk, maximal exercise tests: reproducibility in fibrotic interstitial pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171: 1150-7.
27. Flaherty KR, Andrei AC, Murray S et al. Idiopathic pulmonary fibrosis: prognostic value of changes in physiology and six-minute-walk test. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 174: 803-9.
28. Kawut SM, O'Shea MK, Bartels MN, Wilt JS, Sonett JR, Arcasoy SM. Exercise testing determines survival in patients with diffuse parenchymal lung disease evaluated for lung transplantation. *Respir Med* 2005; 99: 1431-9.
29. Miki K, Maekura R, Hiraga T et al. Impairments and prognostic factors for survival in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Med* 2003; 97: 482-90.
30. Richeldi L, Abraham E. Identifying patients with idiopathic pulmonary fibrosis: quality or quantity? *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 175: 976-7.
31. Mosca C, Quadrelli S, Castro Zorrilla L, Castagnino JP. Evaluación y tratamiento de la enfermedad intersticial pulmonar en la Argentina. *Medicina (Buenos Aires)* 2000; 60: 907-13.