

La prueba de la marcha de 6 minutos en las enfermedades respiratorias crónicas

CIRO CASANOVA MACARIO, MARIA DEL VALLE VELASCO GONZÁLEZ*, JUAN PABLO DE TORRES TAJES**

Servicio de Neumología, Unidad de Investigación. Hospital Universitario La Candelaria. Universidad de La Laguna. Santa Cruz de Tenerife.

*Servicio de Pediatría. Hospital Universitario de Canarias. La Laguna, Tenerife.

**Servicio de Neumología. Clínica Universitaria de Navarra. Pamplona.

Correspondencia: Ciro Casanova Macario
Hospital Universitario La Candelaria.
Universidad de La Laguna. Santa Cruz de Tenerife.

e-mail: casanovaciro@gmail.com

RESUMEN

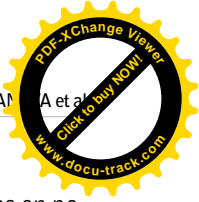
Para una adecuada evaluación de los pacientes con enfermedades respiratorias crónicas, se necesita valorar la capacidad de ejercicio. Este concepto ha favorecido el mayor uso de la prueba de la marcha de 6 minutos (PM6M) como prueba de esfuerzo submáximo, debido a su simplicidad, seguridad y capacidad de predicción del pronóstico de los pacientes con enfermedad respiratoria. En la actualidad, la PM6M ha pasado de ser una prueba de uso en estudios de investigación a su aplicación en la práctica clínica. La distancia caminada durante la PM6M es el parámetro más empleado. Existen umbrales y margen de valores en metros que se relacionan con la morbilidad y mortalidad de las enfermedades respiratorias. Las variables antropométricas influyen en la distancia caminada y deben tenerse en cuenta. Se han propuesto nuevas curvas de referencia, ajustadas por edad y sexo. El método de realización de la PM6M debe mejorarse. Nuevas variables, como la desaturación de oxígeno y los cambios de la frecuencia cardíaca, han demostrado su relevancia en la PM6M.

PALABRAS CLAVE: Prueba de marcha de 6 minutos; Enfermedad pulmonar obstructiva crónica; Enfermedad pulmonar intersticial difusa; Fibrosis quística; Hipertensión arterial pulmonar; Enfermedades respiratorias crónicas.

Introducción

La prueba de la marcha de 6 minutos (PM6M) ha tenido un gran desarrollo y difusión en los últimos años y, en la actualidad, es la prueba más frecuente empleada para valorar la capacidad de ejercicio de los pacientes con enfermedades respiratorias crónicas. Evalúa de forma integrada la respuesta al ejercicio de los componentes pulmonar, cardiovas-

cular y muscular^{1,2}. Su creciente protagonismo ha venido determinado por su capacidad para predecir la supervivencia de los pacientes, con independencia de otros factores respiratorios clásicamente establecidos^{3,4}. A pesar de las limitaciones en la estandarización de la prueba y en la capacidad discriminativa de sus datos, su sencillez y seguridad⁵ han favorecido su aplicación progresiva en la práctica clínica habitual.



En este capítulo, revisaremos los principales estudios realizados sobre la PM6M en la población sana y en las enfermedades respiratorias crónicas, fundamentalmente en la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), y también analizaremos los principales datos existentes sobre la enfermedad pulmonar intersticial difusa (EPID), la hipertensión arterial pulmonar (HAP) y la fibrosis quística (FQ).

PM6M en la población sana

Hace nueve años que la American Thoracic Society (ATS) publicó la primera guía sobre la PM6M². En ella, se describían los procedimientos de su realización y las recomendaciones para la interpretación clínica de sus resultados. No obstante, se reconocía la carencia de adecuadas ecuaciones de valores de referencia, y se animaba a la publicación de nuevas ecuaciones que siguieran el método descrito en dicha

guía. Desde entonces, se han descrito algunos estudios en población sana pero, en su mayor parte, las ecuaciones ofrecidas han sido aplicables a una sola región o país⁵⁻¹⁴. Además, en la población adulta, la muestra de individuos ha sido relativamente pequeña. Sólo uno de los estudios, realizado en niños entre 7 y 16 años de población china, ha incluido un número importante de sujetos¹². Por todo ello, en la actualidad no existen ecuaciones de referencia para la PM6M universalmente aceptadas y se recomienda que la distancia caminada se exprese en valores absolutos (metros).

Otro aspecto negativo para la interpretación de los estudios realizados sobre la población sana, son las importantes diferencias observadas en la distancia caminada, motivadas fundamentalmente por una diferente incentivación al esfuerzo. Esto ha sido la consecuencia de las instrucciones dadas al paciente por el técnico que realiza la prueba. En los trabajos donde los sujetos caminaron menos, el mensaje fue "camine la mayor distancia posible durante 6 minutos, pe-

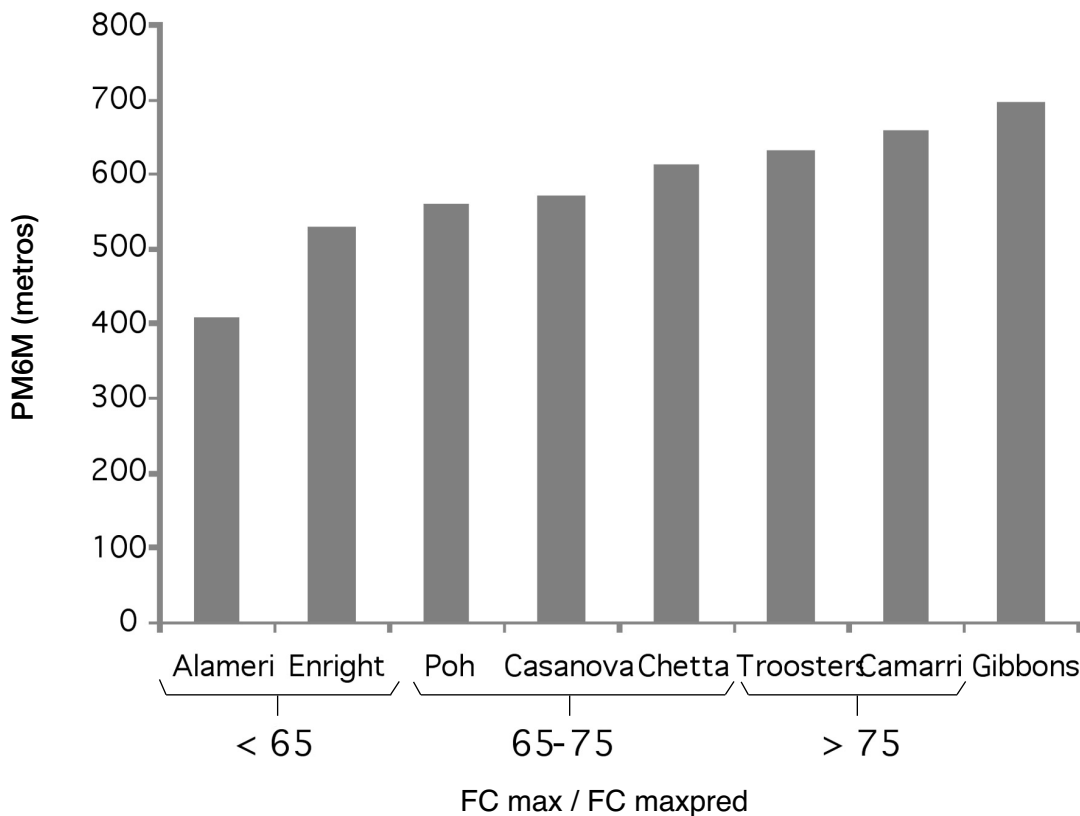


Figura 1. Diferencias en la distancia caminada durante la PM6M en los principales estudios de población sana y su relación con el esfuerzo realizado, estimada para la relación entre la frecuencia cardíaca máxima alcanzada y la predicha.

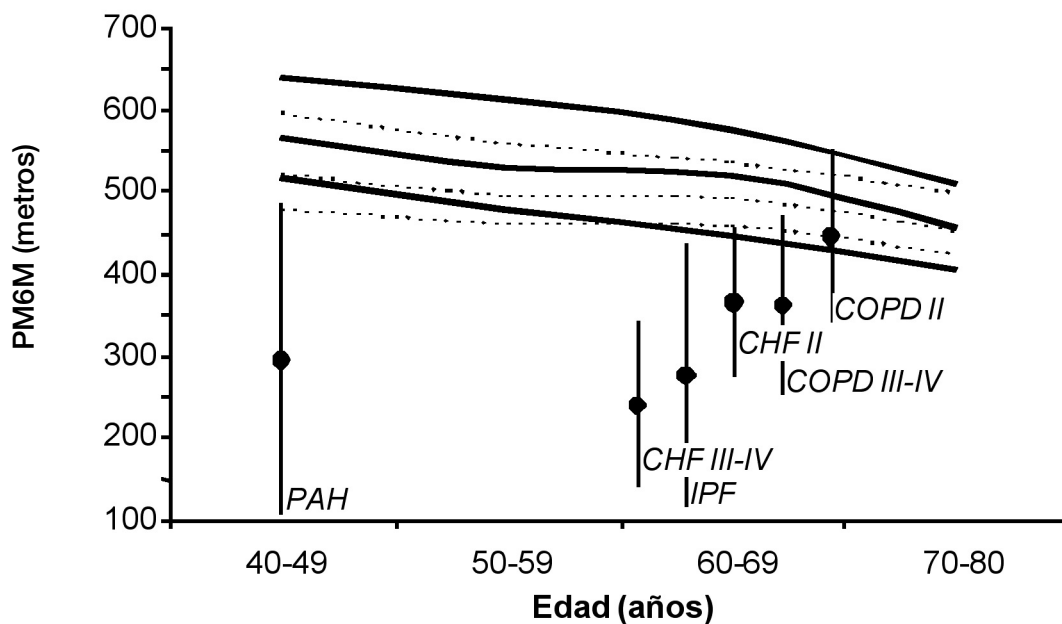


Figura 2. Nuevas curvas percentiladas de referencia propuestas para la PM6M en la población adulta y su relación con las principales enfermedades cardiorespiratorias crónicas (Casanova y cols., referencia 15). COPD: Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica; CHF: Insuficiencia Cardíaca Congestiva; IPF: Fibrosis Pulmonar Idiopática; PAH: Hipertensión Arterial Pulmonar.

ro caminando a su propio paso”; por el contrario en los centros donde los pacientes recorrieron más metros el mensaje fue “camine la mayor distancia posible durante 6 minutos, pero camine tan rápido como pueda sin correr”. Esta diferencia favoreció un distinto esfuerzo de los sujetos, como evidencia el mayor incremento de la frecuencia cardíaca máxima alcanzada durante la prueba (>65% de la frecuencia cardíaca máxima predicha) en los estudios hechos con el segundo mensaje⁶⁻¹³ (Figura 1).

Recientemente se ha publicado el primer estudio multicéntrico siguiendo la guía de la ATS, intentando evaluar la variabilidad regional y buscando ecuaciones o valores de referencia que puedan ser empleados por la comunidad internacional. El estudio se realizó sobre población adulta (40-80 años) y en el se intentó balancear adecuadamente el número de sujetos, los rangos de edad y la distribución por sexo en los centros participantes¹⁵. Se observó una importante variabilidad regional, incluso entre centros del mismo país, que no pudo evitarse con la estandarización de la guía actual. Ello sugiere que la guía debe actualizarse y mejorarse. Además, la experiencia acumulada por el mayor uso

de la PM6M en estos últimos años refuerza la conveniencia de que esta revisión se lleve a cabo en un futuro próximo. Sería deseable que, en el método, se matizarán y precisaran las instrucciones de los técnicos (adecuadamente adiestrados para la prueba). No obstante, siempre será difícil conseguir una incentivación homogénea, por lo que nos parece fundamental incluir mediciones objetivas del esfuerzo realizado por los sujetos; mediciones que sean fáciles de realizar, como pueden ser: la frecuencia cardíaca (a pesar de las limitaciones que pueda tener su uso en personas que tomen medicación antiarrítmica), la frecuencia del paso (el control de la distancia recorrida por periodos de tiempo puede ayudar a valorar el mantenimiento y homogeneización del esfuerzo en pacientes que no hacen paradas durante la prueba), etc.

Todos los estudios realizados han observado la importancia de los factores antropométricos, en el valor de la distancia caminada durante la PM6M. Aunque la edad es el más determinante, otros factores como la estatura y el sexo son también relevantes. Esto conlleva la necesidad de tener ecuaciones de referencia o, en su defecto curvas de referen-

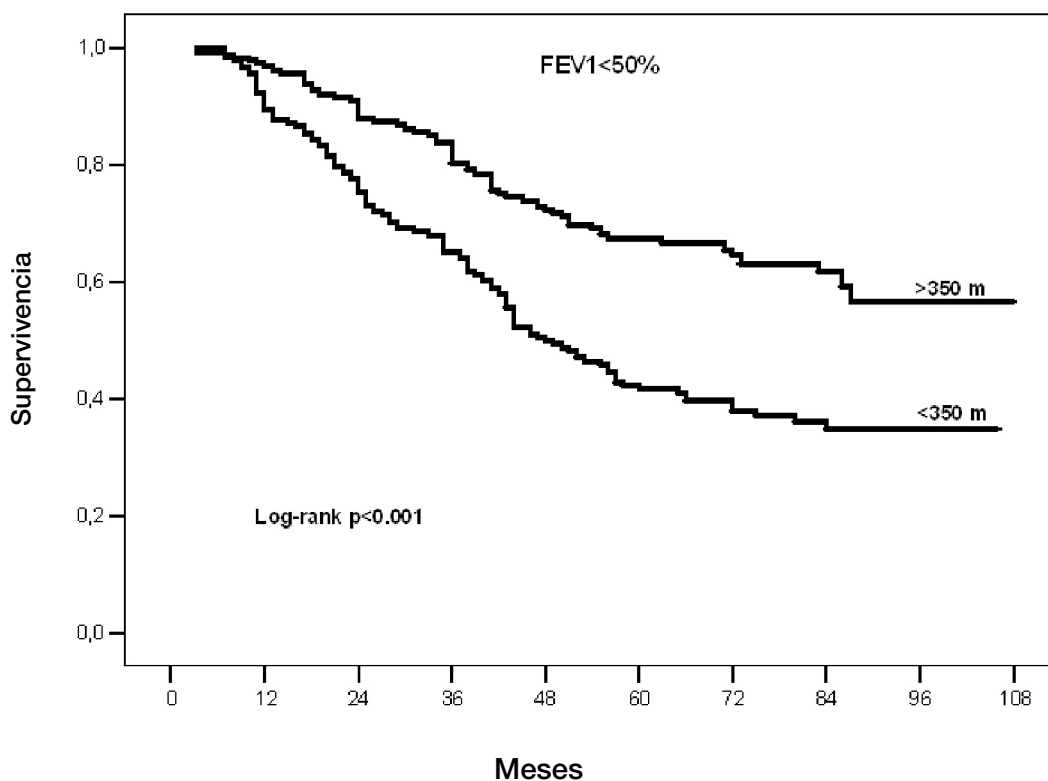


Figura 2. Importancia del umbral de 350 metros de la distancia caminada durante la PM6M en el pronóstico de los pacientes con EPOC y obstrucción grave (datos extraídos del estudio de Casanova y cols., referencia 4).

cia, ajustadas al menos por la edad y el sexo, como las que se han propuesto recientemente y que han demostrado su poder discriminante en las principales enfermedades cardio-pulmonares¹⁵ (Figura 2). No obstante, los factores antropométricos, en los estudios sobre población adulta con mayor muestra, sólo han conseguido explicar un 40% de la variabilidad de la distancia caminada en la PM6M. Es probable que otro factor como la actividad física previa de las personas, que se relaciona con la fuerza muscular, pueda tener un papel relevante en la PM6M. Sin embargo, esto no se ha demostrado en los estudios que lo han analizado. Se necesitan nuevos estudios que utilicen instrumentos o escalas con un mayor poder de discriminación de la actividad física. Por último, también se requieren trabajos que incluyan sujetos de diferentes razas.

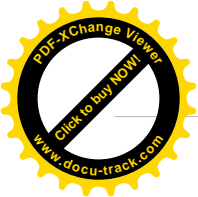
Un hecho común en los estudios sobre población sana es el constatar la existencia de un pequeño factor de aprendizaje de la PM6M, con un incremento de la distancia caminada en la segunda prueba, que oscila entre el 2% y el 8%^{7-10,15}.

Este factor debe tenerse en cuenta a la hora de valorar los cambios en la distancia caminada durante la PM6M, tras intervenciones terapéuticas.

PM6M en la Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica

La PM6M es, en la actualidad, un pilar fundamental para valorar la capacidad de ejercicio de los pacientes con EPOC. El mayor uso de esta prueba en dicha enfermedad ha sido condicionado por varios aspectos fundamentales: su capacidad pronóstica independiente de la función pulmonar; el desarrollo de la rehabilitación pulmonar; el concepto de la EPOC como enfermedad multidimensional y la aceptación del papel relevante que juega el componente extrapulmonar en esta enfermedad¹⁶⁻¹⁸.

La PM6M se considera una prueba de esfuerzo submáximo con características de ejercicio de carga constante, que po-



see una buena correlación con la prueba cardiopulmonar de esfuerzo máximo en los pacientes con EPOC¹⁹⁻²⁰. La disminución de la distancia caminada durante la PM6M ha demostrado tener capacidad de predicción de mortalidad en la EPOC, independiente del grado de obstrucción de la vía aérea^{3,4,21}. Esta capacidad pronóstica se observa, en mayor medida, en pacientes con obstrucción grave ($FEV_1 < 50\%$)⁴. Reducciones de 35-70 metros tienen una repercusión clínica importante (en calidad de vida y mortalidad) y la variabilidad, en este margen, puede depender del estadio de gravedad de la enfermedad^{4,22,23}. Por otra parte, se ha objetivado un umbral de riesgo de mortalidad que se sitúa próximo a los 350 metros, por debajo del cual la supervivencia de los pacientes a medio-largo plazo disminuye significativamente^{4,18,24} (Figura 3). Este nivel es válido para ambos sexos y es similar al observado en otras enfermedades cardiopulmonares^{25,26}. La presencia de significativa desaturación de la oxihemoglobina durante la PM6M (descensos $\geq 4\%$ y $SpO_2 < 90\%$), también tiene importancia en el pronóstico de los pacientes con EPOC, independientemente de la distancia caminada^{4,27}. Sin embargo, en nuestra experiencia, y a diferencia de otras enfermedades respiratorias como la EPI^{28,29} ó la HAP³⁰, el poder predictivo de la desaturación durante la PM6M fue inferior al de la PaO_2 en reposo, lo cual podría explicarse por la existencia de diferentes mecanismos fisiopatológicos o adaptativos durante el ejercicio.

La distancia caminada durante la PM6M en los pacientes con EPOC puede influirse por múltiples factores: pulmonares, extrapulmonares y psicológicos³¹. Entre ellos, es la disnea (expresada por la escala modificada de la MRC) el que muestra una correlación más fuerte³². Sin embargo, la asociación es más débil con el FEV_1 , pudiendo existir importantes diferencias dentro del mismo estadio de gravedad³³. En general, en la EPOC, el papel de la PM6M es mayor en los pacientes con obstrucción grave ($FEV_1 < 50\%$), en los cuales los cambios del FEV_1 con el tiempo son menores y se hace más patente el componente extrapulmonar de la enfermedad, que puede evaluarse mejor a través de la valoración de la capacidad de ejercicio con la PM6M³⁴. Esto viene a confirmar que los dos parámetros pueden expresar dimensiones diferentes de la enfermedad y justifica la inclusión de ambos factores en modelos o índices multidimensionales que permitan una mejor evaluación de la enfermedad. Un

ejemplo que refleja claramente lo expuesto es el índice BODE (índice de masa corporal, obstrucción de la vía aérea, disnea y capacidad de ejercicio con la PM6M), el cual demostró una capacidad de predicción de mortalidad superior a la del FEV_1 , que es el parámetro clásicamente empleado en la evaluación de la EPOC. Estos resultados favorecieron el concepto actual de la EPOC como enfermedad multidimensional y, desde la publicación del índice BODE en el año 2004, han favorecido una mayor utilización de la PM6M en la práctica clínica¹⁸.

La importancia de la PM6M en la evaluación multidimensional de la EPOC, y su capacidad pronóstica de los pacientes, ha sido demostrada en cohortes de diferentes países y poblaciones con distinta raza. No obstante, en la actualidad, sigue abierto el debate de cómo aplicar esta nueva herramienta en la práctica clínica habitual de una enfermedad de elevada prevalencia como es la EPOC (10% de la población entre 40-80 años)³⁵. La dificultad se agrava por la acuciante necesidad de realizar más espirometrías para disminuir el elevado porcentaje de infradiagnóstico que, en la actualidad, sigue teniendo esta enfermedad^{16, 17, 35}. Además, en muchos centros de atención primaria, no se ha creado el adecuado espacio físico para poder llevar a cabo la PM6M. Con los datos actuales, pensamos que esta prueba debería indicarse en el estudio de los pacientes con obstrucción grave de la vía aérea ($FEV_1 < 50\%$) y siempre que exista limitación al esfuerzo físico (independientemente del grado de obstrucción), como podría ser el tener un valor de disnea ≥ 2 , según la escala modificada de la MRC. Estas indicaciones no distan mucho de las recomendadas por la guía clínica actual de la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica¹⁷. Además, la PM6M debe realizarse en todo paciente con EPOC que va a someterse a un programa de rehabilitación pulmonar.

Si la indicación de la PM6M en la EPOC está en debate, la periodicidad con la que debiera repetirse es mucho más dudosa. Parece lógico que debiera hacerse tras finalizar determinadas terapias específicas, como la rehabilitación pulmonar o en las opciones quirúrgicas, como la cirugía de reducción de volumen y el trasplante pulmonar. Sin embargo, al igual que otras variables empleadas en la evaluación de la EPOC, desconocemos cuando realizarla dentro de la evolución de la enfermedad.



En la actualidad, nuestro conocimiento de la evolución de la EPOC es muy limitado como consecuencia del escaso número de estudios longitudinales que, generalmente, sólo han abarcado un periodo de seguimiento entre 5 y 10 años y, además, sólo han analizado el volumen espiratorio en el primer segundo³⁶⁻³⁹. El único estudio longitudinal sobre la PM6M se ha descrito por nuestro grupo, como parte del estudio observacional de seguimiento de la cohorte BODE. Se incluyeron 294 pacientes con EPOC, en su mayor parte con grados de obstrucción de la vía aérea de moderado a muy grave (97% eran hombres). Todos los pacientes tuvieron un seguimiento mínimo de 3 años y 100 alcanzaron los cinco años. El hallazgo más relevante es que sólo se observó un declinar anual de la PM6M en los pacientes con formas graves de la enfermedad ($FEV_1 < 50\%$), siendo de 15 metros/año. Si este declinar aumentaba a 25 (95%IC: 10-40) metros/año, la mortalidad de los pacientes se incrementaba en los siguientes doce meses. El declinar de la PM6M mostró un comportamiento contrario al del FEV_1 . Así, a medida que disminuía el declinar anual del FEV_1 , se incrementaba el descenso anual de la distancia caminada durante la PM6M³⁴. De este estudio se deduce que si no hay un cambio clínico importante, la PM6M, no debiera repetirse antes de al menos dos años en los pacientes con obstrucción grave. No obstante, se necesitan más estudios longitudinales con análisis de la evolución individual de los pacientes.

Por último, otro aspecto relevante de la PM6M en la EPOC es que la distancia caminada durante la prueba ha demostrado tener una buena correlación (superior a la del FEV_1) con la actividad física (medida objetivamente por acelerómetros), que desarrollan los pacientes con EPOC en su vida habitual, sobre todo en niveles de baja actividad física⁴⁰. Este hecho es relevante, ya que la actividad física tiene un papel pronóstico importante dentro de la EPOC y su valoración es fundamental dentro del manejo terapéutico de esta enfermedad.

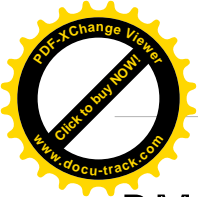
PM6M en la Enfermedad Pulmonar Intersticial Difusa

La PM6M es especialmente adecuada para la evaluación del estado funcional de los pacientes con EPID, ya que se trata de una prueba en la que los pacientes realizan ejerci-

cio regulando su intensidad de acuerdo con la presencia de síntomas, como disnea o fatiga muscular. Además, se tolera bien y refleja fielmente el grado de actividad diaria que realizan los pacientes⁴¹. No obstante, los estudios que han valorado el papel de la PM6M en la evaluación de los pacientes con EPID han tenido la importante limitación de haberse realizado en grupos reducidos de pacientes o con un perfil demasiado restringido desde el punto de vista anatómico-patológico, a casos, generalmente, de fibrosis pulmonar idiopática (FPI)^{42,43}.

Al igual que en la EPOC, la PM6M en la EPID ha demostrado tener una excelente reproducibilidad intra-sujeto y correlación con el consumo de oxígeno medido en la Prueba de Ejercicio Cardio-Pulmonar ($r^2=0.78$), así como, con la capacidad de difusión ($DLco$; $r^2=0.61$)⁴⁴. Recientemente, un sub-análisis de 822 pacientes con FPI, participantes de un estudio multicéntrico del interferon gamma-1b, ha corroborado los datos de la buena reproducibilidad⁴⁵. En este trabajo se observaron los siguientes hallazgos relevantes: medidas PM6M separadas por una media de 24 días tenía una buena fiabilidad (coeficiente=0.83); la PM6M tenía una pobre correlación con las pruebas de función respiratoria y la calidad de vida; una reducción $>50m$ en la distancia caminada a las 24 semanas de seguimiento se asociaba a un aumento de muerte al año (HR 4.27; CI 95% 2.57-7.10); una diferencia mínima clínicamente relevante equivalía a una distancia caminada de 24-45 metros, confirmando los datos de un estudio previo en una muestra pequeña de pacientes⁴⁶.

La desaturación de oxígeno durante la PM6M también ha demostrado ser importante en la evaluación de los pacientes con EPID. Su presencia aumenta la mortalidad incluso si no se alcanza el umbral de $SpO_2 \leq 88\%$. Este papel pronóstico es independiente de la distancia caminada. Además, este valor umbral puede servir de guía para una mejor planificación del seguimiento funcional respiratorio (FVC; $DLco$) de los pacientes con EPID²⁹. Por último, recientemente, se ha demostrado la importancia de la recuperación de la frecuencia cardíaca tras la PM6M. Un descenso inferior a catorce latidos en el primer minuto es un factor independiente de mal pronóstico en pacientes con EPID⁴⁷.



PM6M en la Hipertensión Arterial Pulmonar Idiopática

La PM6M es una prueba habitualmente utilizada en la práctica clínica para evaluar el estado funcional, la progresión de la enfermedad y la respuesta al tratamiento de los pacientes con HAP idiopática (grupo I de la clasificación de Dana Point). Ha mostrado una buena correlación con la capacidad de realizar actividades de la vida diaria, la capacidad de ejercicio y la calidad de vida de los pacientes con HAP⁴⁸. Como en otras enfermedades cardiopulmonares, la distancia recorrida en el PM6M predice la supervivencia de los pacientes con HAP. Una distancia recorrida inferior a 332 metros indica peor pronóstico⁴⁹. Además, un aumento en la distancia caminada en la PM6M refleja una mejoría en la fracción de eyección cardíaca y en la respuesta al ejercicio de la frecuencia cardíaca, así como un descenso de la presión en la aurícula derecha⁵⁰. Una desaturación de oxígeno >10% durante la PM6M, también puede empeorar el pronóstico independientemente de la distancia caminada^{30,49}.

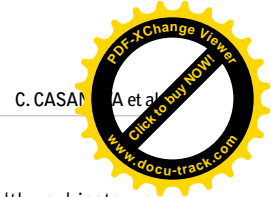
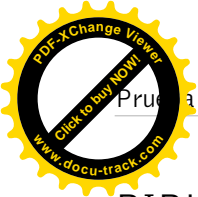
En los últimos años, la distancia recorrida en la PM6M ha sido el dato más aceptado para evaluar la respuesta a los numerosos tratamientos con los que ahora contamos para el tratamiento de la HAP (generalmente, se medían cambios en el PM6M a los tres meses de tratamiento)⁵¹. Sin embargo, una distancia >450 metros en la PM6M ha servido para seleccionar los pacientes que se excluyen de estos estudios para evitar el "efecto techo" de una distancia que es tan buena que, por encima de la misma, no se detectan cambios clínicamente significativos. Un estudio reciente de un importante grupo investigador francés demostró que existen pacientes, con PM6M >450 metros, que padecen importantes alteraciones hemodinámicas susceptibles de mejorar con tratamiento, pese a que la distancia recorrida en la PM6M no mejoraba⁵². Estos pacientes deberían incluirse en ensayos clínicos para demostrar la eficacia de tratamientos. A pesar del importante papel que puede jugar la PM6M en el estudio de pacientes con HP aún quedan algunas preguntas importantes por responder, como su reproducibilidad, su diferencia mínima clínicamente significativa y sus valores de referencia en la población general.

PM6M en la Fibrosis Quística

En las últimas dos décadas la PM6M ha sido frecuentemente empleada para valorar la capacidad de ejercicio en los pacientes con FQ, en estadio avanzado de la enfermedad⁵³. La distancia caminada durante la PM6M ha sido una variable útil para discriminar la gravedad de los pacientes en lista de trasplante, en los cuales la función pulmonar (FEV1) tiene una menor variación y pierde capacidad como herramienta pronóstica⁵⁴. No obstante, un estudio reciente en pacientes en lista de trasplante pulmonar mostró que la frecuencia cardíaca basal fue superior a estas variables en la predicción de la supervivencia (se encontraba disminuida si la taquicardia era >100 latidos)⁵⁵.

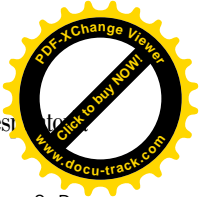
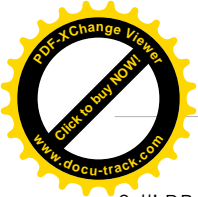
Al igual que en otras enfermedades antes mencionadas, la distancia caminada durante la PM6M ha demostrado ser altamente reproducible^{53,56}, fácil de realizar y tener una correlación negativa fuerte con la hiperinsuflación pulmonar (expresada por el cociente RV/TLC) y más débil con el FEV₁⁵³. Además, se ha observado una buena correlación positiva con el estado nutricional, la fuerza muscular respiratoria y de las extremidades inferiores, y con el pico de la captación de oxígeno medida por ciclo-ergometría^{56,57}. En pacientes con estadios más leves, la distancia caminada y el incremento de la frecuencia cardíaca durante la PM6M han mostrado cifras similares a las de población sana⁵⁸. Sin embargo, sí se ha objetivado un mayor descenso de la saturación de oxígeno, que se relaciona con el grado de obstrucción (FEV1 <65%) y los niveles de saturación de oxígeno en reposo (SpO₂ <96%)⁵⁸.

Posiblemente, la PM6M pueda ser una herramienta útil para valorar la respuesta de estos pacientes a la antibioterapia tras una agudización. No obstante, se necesitan estudios con mayores cohortes de enfermos de FQ, con diferentes grados de gravedad, que permitan definir el verdadero papel de la PM6M en el pronóstico, en la evaluación de los pacientes en la práctica clínica habitual y en el diseño de programas de rehabilitación (entrenamiento al ejercicio) en esta enfermedad.



BIBLIOGRAFÍA

1. Scirba FC, Slivka WA. Six-minute walk-testing. *Semin Resp Crit Care Med* 1998; 9: 383-391.
2. ATS Statement: Guidelines for the Six-Minute Walk Test. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166: 111-117.
3. Pinto-Plata VM, Cote C, Cabral H, Taylor J, Celli BR. The 6-min walk distance: change over time and value as a predictor of survival in severe COPD. *Eur Respir J* 2004; 23: 28-33.
4. Casanova C, Cote C, Marín JM, Pinto-Plata V, de Torres JP, Aguirre-Jaime A, Vassaux C, Celli BR. Distance and oxygen desaturation during the six-minute walk test as predictors of long-term mortality in patients with COPD. *Chest* 2008; 134: 746-752.
5. Enright PL, McBurnie MA, Bittner V, Tracy RP, McNamara R, Arnold A, Newman AB. The 6-min walk test. A quick measure of functional status in elderly adults. *Chest* 2003; 123: 387-398.
6. Enright PL, Sherril DL. Reference equations for the six-minute walk in healthy adults. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158: 1384-1387.
7. Troosters T, Gosselink R, Decramer M. Six minute walking distance in healthy elderly subjects. *Eur Respir J* 1999; 14: 270-274.
8. Gibbons WJ, Fruchter N, Sloan S, Levy RD. Reference values for a multiple repetition 6-minute walk test in healthy adults older than 20 years. *J Cardiopulmon Rehabil* 2001; 21: 87-93.
9. Camarri B, Eastwood PR, Cecins NM, Thompson PJ, Jenkins S. Six minute walk test distance in healthy subjects aged 55-75 years. *Respir Med* 2006; 100: 658-665.
10. Chetta A, Zanini A, Pisi G, Aiello M, Tzani P, Neri M, Olivieri D. Reference values for the 6-min walk test in healthy subjects 20-50 years old. *Respir Med* 2006; 100: 1573-178.
11. Poh H, Eastwood PR, Cecins NM, Ho KT, Jenkins SC. Six-minute walk distance in healthy Singaporean adults cannot be predict using reference equations derived from Caucasian population. *Respirology* 2006; 11: 211-216.
12. Li AM, Yin J, Au JT, So HK, Tsang T, Wong E, Fok TF, Ng PC. Standard reference for the 6-minute walk test in healthy children aged 7 to 16 years. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 176: 174-180.
13. Alameri H, Al-Majed S, Al-Howaikan A. Six-min walk test in a healthy adult Arab population. *Respir Med* 2009; 103: 1041-1046.
14. Osses A R, Yáñez V J, Barriá P P, Palacios M S, Dreyse D J, Díaz P O, Lisboa B C. Reference values for the 6-minutes walking test in healthy subjects 20-80 years old. *Rev Med Chil* 2010; 138: 1124-30.
15. Casanova C, Celli BR, Barriá P, Casas A, Cote CG, de Torres JP, Jardim J, Lopez MV, Marin JM, Montes de Oca M, Pinto-Plata V, Aguirre-Jaime A. The 6 minute walk distance in healthy subjects: reference standards from seven countries. *Eur Respir J* 2011; 37: 150-156.
16. Peces-Barba G, Barberá JA, Agustí A, Casanova C, Casas A, Izquierdo JL, et al. Guía de práctica clínica de diagnóstico y tratamiento de la Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica. Normativa SEPAR-ALAT. *Arch Bronconeumol* 2008; 44: 271-281. Update 2009
17. Rabe KF, Hurd S, Anzueto A, Barnes PJ, Buist AS, Calverley P, et al. Global strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. NHLBI/WHO Global Initiative for chronic obstructive pulmonary disease (GOLD). Workshop summary. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 176: 532-555. Update 2009.
18. Celli BR, Cote C, Marin JM, Casanova C, Montes de Oca M, Mendez R, Pinto-Plata V, Cabral H. The Body Mass Index, Airflow Obstruction, Dyspnea, Exercise Performance (BODE) Index in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *N Engl J Med* 2004; 350: 1005-1012.
19. Casas A, Vilario J, Rabinovich R, Mayer A M, Barbera JA, Rodriguez-Roisin R, Roca J. Encouraged 6-min walking test indicates maximum sustainable exercise in COPD patients. *Chest* 2005; 128: 55-61.
20. Díaz O, Morales A, Osses R, Klaassen J, Lisboa C, Saldías F. Six-minute-walk test and maximum exercise test in cycloergometer in chronic obstructive pulmonary disease. Are the physiological demands equivalent?. *Arch Bronconeumol* 2010; 46: 294-301.
21. Martinez FJ, Foster G, Curtis JL, et al. NETT Research Group. Predictors of mortality in patients with emphysema and severe airflow obstruction. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 173: 1326-1334.
22. Redelmeier DA, Bayoumi AM, Goldstein RS, Guyatt GH. Interpreting small differences in functional status: the Six Minute Walk test in chronic lung disease patients. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155: 1278-1282.
23. Puhan MA, Mador MJ, Held U, Goldstein R, Guyatt GH, Schünemann HJ. Interpretation of treatment changes in the 6-minute walk distance in patients with COPD. *Eur Respir J* 2008; 32: 637-643.
24. Cote CG, Casanova C, Marín JM, Lopez MV, Pinto-Plata V, de Oca MM, Dordelly LJ, Nekach H, Celli BR. Validation and comparison of reference equations for the six-minute walk test. *Eur Respir J* 2008; 31: 571-578.
25. Bittner V, Weiner DH, Yusuf, et al. Prediction of mortality and morbidity with a 6-minute walk test in patients with left ventricular dysfunction. *JAMA* 1993; 270: 1702-1707.
26. de Torres JP, Cote CG, López MV, Casanova C, Díaz O, Marin JM, Pinto-Plata V, de Oca MM, Nekach H, Dordelly LJ, Aguirre-Jaime A,



Celli BR. Sex differences in mortality in patients with COPD. *Eur Respir J* 2009; 33:528-35.

27. Takigawa N, Tada A, Soda R, et al. Distance and oxygen desaturation in 6-min walk test predict prognosis in COPD patients. *Respir Med* 2007; 101: 561-567.

28. Lama VN, Flaherty KR, Toews GB, et al. Prognostic value of desaturation during 6-minute walk test in idiopathic interstitial pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 168: 1084-1090.

29. Flaherty KR, Andrei AC, Murray S, Fraley C, Colby TV, Travis WD, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis: prognostic value of changes in physiology and six-minute-walk test. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 174: 803-809.

30. Paciocco G, Martinez FJ, Bossone E, et al. Oxygen desaturation on the six-minute walk test and mortality in untreated primary pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2001; 17: 647-652.

31. Spruit MA, Watkins ML, Edwards LD, Vestbo J, Calverley PM, Pinto-Plata V, Celli BR, Tal-Singer R, Wouters EF; Evaluation of COPD Longitudinally to Identify Predictive Surrogate Endpoints (ECLIPSE) study investigators. *Respir Med* 2010 ;104: 849-57.

32. Casanova C, Cote C, de Torres JP, Aguirre-Jaime A, Marín JM^a, Pinto-Plata V, Celli BR. The inspiratory lung capacity ratio predicts mortality in patients with COPD. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171: 591-597.

33. Agusti A, Calverley PM, Celli B, Coxson HO, Edwards LD, Lomas DA, MacNee W, Miller BE, Rennard S, Silverman EK, Tal-Singer R, Wouters E, Yates JC, Vestbo J; Evaluation of COPD Longitudinally to Identify Predictive Surrogate Endpoints (ECLIPSE) investigators. Characterization of COPD heterogeneity in the eclipse cohort. *Respir Res*. 2010 Sep 10; 11: 122.

34. Casanova C, Cote CG, Marín JM, de Torres JP, Aguirre-Jaime A, Mendez R, Dordelly L, Celli BR. The six-minute walk distance: long-term follow up in patients with COPD. *Eur Respir J* 2007, 15; 29: 535-540.

35. Miravittles M, Soriano JB, García-Río F, et al. Prevalence of COPD in Spain: impact of undiagnosed COPD quality of life and daily life activities. *Thorax* 2009; 64: 863-868.

36. Fletcher C, Peto R. The natural history of chronic airflow obstruction. *BMJ* 1977; 1: 1645-1648.

37. Anthonisen NR, Connett JE, Kiley JP, Altose MD, Bailey WC, Buist AS, Conway WA Jr, Enright PL, Kanner RE, O'Hara P, et al. Effects of smoking intervention and the use of an inhaled anticholinergic bronchodilator on the rate of decline of FEV1. The Lung Health Study. *JAMA*. 1994; 272: 1497-505.

38. Celli BR, Thomas NE, Anderson JA, Ferguson GT, Jenkins CR, Jones PW, Vestbo J, Knobil K, Yates JC, Calverley PM. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 178: 332-8.

39. Tashkin DP, Celli B, Senn S, Burkhart D, Kesten S, Menjoge S, Decramer M; UPLIFT Study Investigators. A 4-year trial of tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2008; 359: 1543-54.

40. Pitta F, Troosters T, Spruit MA, Probst VS, Decramer M, Goselink R. Characteristics of physical activities in daily life in COPD. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171: 972-977.

41. Latsi PI, du Bois RM, Nicholson AG, Colby TV, Bisirtzoglou D, Nikolakopoulou A, Veeraraghavan S, Hansell DM, Wells AU. Fibrotic idiopathic interstitial pneumonia: the prognostic value of longitudinal functional trends. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 168: 531-7.

42. Chetta A, Aiello M, Foresi A, Marangio E, D'Ippolito R, Castagnaro A, Olivieri D. Relationship between outcome measures of six-minute walk test and baseline lung function in patients with interstitial lung disease. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2001; 18: 170-5

43. Hallstrand TS, Boitano LJ, Johnson WC, Spada CA, Hayes JG, Raghu G. The timed walk test as a measure of severity and survival in idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J* 2005; 25: 96-103.

44. 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.

45. du Bois RM, Weycker D, Albera C, Bradford WZ, Costabel U, Kartashov A, Lancaster L, Noble PW, Sahn SA, Swartzberg J, Thomeer M, Valeyre D, King Jr TE. 6-Minute Walk Test in Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Test Validation and Minimal Clinically Important Difference. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010 Dec 3. [Epub ahead of print].

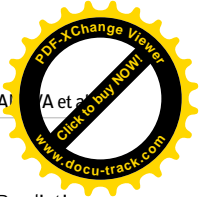
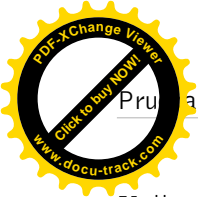
46. Holland AE, Hill CJ, Conron M, Munro P, McDonald CF. Small changes in six-minute walk distance are important in diffuse parenchymal lung disease. *Respir Med* 2009; 103: 1430-1435.

47. Swigris JJ, Swick J, Wamboldt FS, Sprunger D, du Bois R, Fischer A, et al. Heart rate recovery after 6-min walk test predicts survival in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest* 2009; 136: 841-848.

48. Chua R, Keogh AM, Byth K, O'Loughlin A. Comparison and validation of three measures of quality of life in patients with pulmonary hypertension. *Intern Med J* 2006; 36: 705-710.

49. Miyamoto S, Nagaya N, Satoh T, Kyotani S, Sakamaki F, Fujita M, Nakanishi N, Miyatake K. Clinical correlates and prognostic significance of six-minute walk test in patients with primary pulmonary hypertension. Comparison with cardiopulmonary exercise testing. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161: 487-492.

50. Provencher S, Chemla D, Hervé P, Sitbon O, Humbert M, Simonneau G. Heart rate responses during the 6-minute walk test in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2006; 27: 114-120.



51. Humbert M, Sitbon O, Simonneau G. Treatment of pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2004; 351: 1425-1436.

52. Degano B, Sitbon O, Savale L, Garcia G, O'Callaghan DS, Jaïs X, Humbert M, Simonneau G. Characterization of pulmonary arterial hypertension patients walking more than 450 m in 6 min at diagnosis. *Chest* 2010; 137: 1297-303.

53. Gulmans VAM, van Veldhoven NHMJ, de Meer K, Helders PJM. The six-minute walking test in children with cystic fibrosis: reliability and validity. *Pediatr Pulmonol* 1996; 22: 85-89.

54. Kadikar A, Maurer J, Kesten S. The six-minute walk test: a guide to assessment for lung transplantation. *J Heart Lung Transplant* 1997; 16: 313-319.

55. Ketchell RI, Roughton M, Agent P, Gyi K, Hodson ME. Predicting survival in end-stage cystic fibrosis. *Respir Med* 2009; 103: 1441-1447.

56. Cunha MT, Rozov T, de Oliveira RC, Jardim JR. Six-minute walk test in children and adolescent with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 2006; 41: 618-622.

57. Cahalin L, Pappagianopoulos P, Prevost S, Wain J, Ginns L. The relationship of the 6-min walk test to maximal oxygen consumption in transplant candidates with end-stage lung disease. *Chest* 1995; 108: 452-9.

58. Chetta A, Pisi G, Zanini A, Foresi A, Grzincich GL, Aiello M, Battistini A, Olivieri D. Six-minute walking test in cystic fibrosis adults with mild to moderate lung disease: comparison to healthy subjects. *Respir Med* 2001; 95: 986-91.

