



VARIABILIDAD INTRASUJETO DE LAS CURVAS ESPIRATORIAS FLUJO-VOLUMEN: VALORACION DE LAS FORMAS DE EXPRESION Y CRITERIOS DE SELECCION

L.A. IZQUIERDO DEL AMO, J.M. ARRIERO MARIN, F. RODRIGUEZ DE CASTRO, J. PICHER NUÑEZ, A. SUEIRO BENDITO y S. ROMERO CANDEIRA

Servicio de Neumología. Hospital Ramón y Cajal. Madrid.

Se estudia la variabilidad de los flujos y los volúmenes espiratorios, interhora e interdía, en un grupo de veinte voluntarios sanos, encontrándose que los parámetros que presentan menor variabilidad son la capacidad vital forzada (FVC) y el volumen espiratorio forzado en el primer segundo (FEV₁). Los flujos teleespiratorios son más variables, mientras que el pico espiratorio de flujo (PEF) y los flujos mesoespiratorios, presentan variabilidad intermedia. Para todos los parámetros, excepto para el PEF, la variabilidad interdía fue significativamente mayor que la interhora, lo que obliga a considerar el tiempo entre pruebas para valorar un cambio espirométrico.

Nuestros valores de incremento significativo concuerdan con publicaciones recientes, pero son inferiores a los considerados tradicionalmente por algunos laboratorios.

El efecto ejercido en la variabilidad por los distintos métodos de selección, es pequeña, si bien existen diferencias que aconsejan elegir el máximo valor para el PEF y obtener los restantes flujos del trazado con mayor suma de FVC y FEV₁. Para estos últimos parámetros ambos criterios pueden ser igualmente válidos.

Se estudia la conveniencia de emplear la desviación estándar o el coeficiente de variación (CV) para el estudio de la variabilidad. Encontramos datos sugerentes de que la expresión de la variabilidad en CV puede no ser adecuado, al menos con ciertos parámetros.

Arch Bronconeumol 1986; 22:124-129

Introducción

La espirometría es una técnica sencilla, no invasiva y barata que valora fielmente la ventilación pulmonar y ha demostrado ser muy útil para el diagnóstico, pronóstico y evolución de los procesos que

Intraindividual variability in the expiratory flow-volume curves: evaluation of the way of expression and selection criteria

Twenty healthy volunteers were included in a study to analyse the variations in respiratory flow and volume within the same hour and day. The parameters presenting the least variation were forced vital capacity (FVC) and forced expiratory volume in 1 second (FEV₁). Tele-expiratory flow was more variable and the peak expiratory flow (PEF) and mid-expiratory flow presented intermediate variability. All parameters except PEF showed significantly higher variability in inter-day than in inter-hour results, requiring to consider the intervals in the evaluation of the changes in spirometric tests. Our findings of a significant increase were in agreement with recent reports by other authors but are inferior to those reported traditionally by some laboratories.

The effect of different methods on variability is but small although there are some differences which make it advisable to choose a maximum value for PEF and take the other flow values from the highest sum for TVC and FEV₁. For the two latter ones both criteria are equally valid. Both the standard deviation and the variation coefficient were examined to decide which of the two would be most suitable for variability study. Data were found which suggested that the VC expression of variability may not be adequate for certain parameters.

cursan con limitación de la ventilación y para estudios de epidemiología neumológica. Es, por tanto, una técnica básica cuya interpretación y valoración no sólo debe conocer el neumólogo, sino todo profesional que tenga contacto con la patología pulmonar.

Para poder interpretar la espirometría de un sujeto debemos conocer sus valores de normalidad y a par-

Recibido el 6-9-1985 y aceptado el 22-1-1986.



tir de qué grado de desviación de estas cifras, los resultados pueden considerarse patológicos; cuando queremos valorar un cambio en un parámetro, debemos conocer, además, la variabilidad esperada en ese sujeto para ese parámetro y sólo podremos hablar de mejoría, progresión o empeoramiento si el cambio es significativamente mayor al esperado por esa variabilidad.

La capacidad vital forzada (FVC) y el volumen espiratorio forzado en el primer segundo (FEV₁) son los parámetros espirométricos más utilizados debido a: su buena predictibilidad (poca variabilidad entre sujetos normales de la misma talla, edad y sexo), baja variabilidad intrasujeto al repetir la prueba y a que con estos parámetros se puede clasificar y cuantificar la severidad de los trastornos ventilatorios.

Existen otros parámetros como el pico espiratorio de flujo (PEF), los flujos máximos instantáneos tras la expulsión del 50 y el 75 % de la FVC (Vmax50 y Vmax75 respectivamente) y los flujos máximos medios entre la expulsión del 25 y 75 %, y del 75 y el 85 % de la FVC (respectivamente FEF₂₅₋₇₅ y FEF₇₅₋₈₅), que, actualmente, son obtenidos de forma sistemática en muchos laboratorios. A los flujos telespiratorios se les ha atribuido una mayor sensibilidad para detectar estadios iniciales de afectación pulmonar que a FVC y FEV₁¹. Sin embargo, estos flujos presentan peor predictibilidad²⁻⁴ y mayor variabilidad intrasujeto que FVC y FEV₁⁵⁻¹⁰.

El presente trabajo fue diseñado con los siguientes objetivos: 1. Estudiar en sujetos normales, y dentro de un mismo sujeto, la variabilidad interhora e interdía, de los parámetros espirométricos FVC, FEV₁, PEF, Vmax50, Vmax75, FEF₂₅₋₇₅ y FEF₇₅₋₈₅. 2. Comparar varios de los métodos de selección de parámetros más usados es la literatura, y ver si alguno de ellos es más adecuado para expresar la variabilidad. 3. Comprobar si la variabilidad debe expresarse en valor absoluto o en coeficiente de variación. Aspectos todos ellos, poco estudiados en la literatura y sobre los que existen discrepancias notables.

Material y métodos

El grupo seleccionado para el estudio de la variabilidad espirométrica, estaba compuesto por 20 sujetos jóvenes (edad: 28,7 ± 4,3 años) y sanos; 5 hombres y 5 mujeres no eran fumadores y los otros 5 hombres y 5 mujeres era fumadores de más de 20 cigarrillos al día. Todos los sujetos eran voluntarios. Se les exigió no tener historia de enfermedad pulmonar o cardíaca severa, una exploración física normal y no padecer manifestaciones respiratorias agudas durante el tiempo que duraron las pruebas. Además, se les pidió la abstención absoluta de fumar y comer hasta que hubieran finalizado las pruebas de cada día y permanecer en reposo en el laboratorio, al menos diez minutos, antes de iniciar cada sesión espirométrica. Las pruebas fueron realizadas con un neumotacógrafo conectado a un sistema computarizado de registro (Sistema de cálculo pulmonar 4780 4A Hewlett Packard), con los sujetos sentados y con pinza nasal. Los valores fueron corregidos a unidades BTPS.

TABLA I
Medias y desviaciones estándares de los coeficientes
de variación interhora según los distintos
criterios de selección

	«Mejor esfuerzo»	Mayor valor	Media dos mayores
FVC	1,50 ± 0,87	1,54 ± 0,90	1,57 ± 1,33
FEV ₁	1,00 ± 0,52	1,00 ± 0,56	0,96 ± 0,60
PEF	3,35 ± 3,87	2,36 ± 2,58	2,53 ± 2,36
Vmáx50	3,89 ± 2,17	4,49 ± 3,35	
FEF ₂₅₋₇₅	3,25 ± 1,54	4,06 ± 2,57	
Vmáx75	5,87 ± 4,17	8,49 ± 4,64	
FEF ₇₅₋₈₅	6,63 ± 5,10		

FVC: Capacidad vital forzada; FEV₁: Volumen espiratorio forzado en el primer segundo; PEF: Pico espiratorio de flujo; Vmáx50: Flujo máximo tras la expulsión del 50 % de la FVC; FEF₂₅₋₇₅: Flujo máximo medio entre el 25 y el 75 % de la FVC; Vmáx75: Flujo máximo tras la expulsión del 75 % de la FVC; FEF₇₅₋₈₅: Flujo máximo medio entre el 75 y el 85 % de la FVC.

El protocolo consistía en realizar tres sesiones espirométricas el primer día, una a las 9 h, otra a las 11 h 30' y la última a las 14 h, obteniéndose la variabilidad interhora de estos valores. Los cuatro días siguientes se hacía una sola sesión a las 9 h, calculándose la variabilidad interdía de los 5 valores de esta hora. En cada sesión se realizaban un mínimo de tres registros de espiración forzada (REF) considerados aceptables por el observador, según las recomendaciones de la American Thoracic Society (ATS)¹¹.

Como valores representativos de la FVC, FEV₁ y el PEF de cada sesión se eligieron los aportados por los siguientes criterios de selección: 1. El mayor valor de cada parámetro, independientemente del REF de que procediere. 2. Extracción de los parámetros del REF cuya suma de la FVC y el FEV₁ fuese mayor, definido como «mejor esfuerzo». 3. Medias de los dos valores mayores. Para el FEF₇₅₋₈₅ sólo pudimos disponer del valor aportado por el «mejor esfuerzo», al estar así programado nuestro sistema de registro. Para los restantes flujos, —Vmax50, Vmax75 y FEF₂₅₋₇₅—, se emplearon los dos primeros criterios de selección.

La variabilidad se calculó en coeficiente de variación (CV = DE × 100/ \bar{x}) para cada criterio de selección y en DE para el criterio del «mejor esfuerzo». Para valorar si la variabilidad de los parámetros tenía comportamiento homocedástico (variabilidad independiente de la magnitud del parámetro) o heterocedástico (relación entre variabilidad y valor absoluto), se correlacionó la \bar{x} y la DE de cada parámetro, según el método de los mínimos cuadrados. La valoración de diferencias entre variabilidad interhora e interdía y entre los distintos criterios de selección se realizó según el método de comparación de medias para datos apareados de Wilcoxon.

La comparación entre la variabilidades de fumadores y no fumadores y entre hombres y mujeres se hizo con el test de la t de Student. La significación se consideró para p menor de 0,05.

Resultados

En la tabla I se refieren los valores de variabilidad interhora expresados en CV, según los criterios de selección empleados. En la tabla II se expresan los CV de la variabilidad interdía. En ambas se aprecia como la FVC y el FEV₁ son los parámetros que presentan menor variabilidad mientras que los flujos telespiratorios son los más variables. La variabilidad



TABLA II
Medias y desviaciones estándares de los coeficientes de variación interdía según los distintos criterios de selección

	«Mejor esfuerzo»	Mayor valor	Media dos mayores
FVC	2,19 ± 1,22	2,16 ± 1,18	2,20 ± 1,31
FEV ₁	2,40 ± 1,18	2,43 ± 1,23	2,40 ± 1,19
PEF	4,34 ± 3,42	3,81 ± 2,32	3,63 ± 2,17
V _{máx50}	6,99 ± 3,35	7,15 ± 3,90	
FEF ₂₅₋₇₅	6,45 ± 4,07	6,34 ± 3,61	
V _{máx75}	9,47 ± 5,05	10,22 ± 4,84	
FEF ₇₅₋₈₅	11,00 ± 6,27		

Abreviaturas en tabla I

TABLA III
Medias de las desviaciones estándares interhora e interdía, criterio «mejor esfuerzo»

	Interhora	Interdía
FVC	0,072 ± 0,053	0,099 ± 0,066 L.
FEV ₁	0,037 ± 0,020	0,087 ± 0,046 L.
PEF	0,26 ± 0,28	0,37 ± 0,30 L/s
V _{máx50}	0,18 ± 0,13	0,32 ± 0,15 L/s
FEF ₂₅₋₇₅	0,13 ± 0,09	0,23 ± 0,13 L/s
V _{máx75}	0,12 ± 0,10	0,17 ± 0,10 L/s
FEF ₇₅₋₈₅	0,10 ± 0,10	0,15 ± 0,11 L/s

Abreviaturas en tabla I

TABLA IV
Valores de incremento significativo. Criterio «mejor esfuerzo»

	Interhora		Intermedia	
	Coefficiente de variación %	Desviación estándar	Coefficiente de variación %	Desviación estándar
FVC	3	0,16 L.	5	0,20 L.
FEV ₁	2	0,07 L.	5	0,16 L.
PEF	10	0,72 L/s	10	0,87 L/s
V _{máx50}	8	0,40 L/s	13	0,57 L/s
FEF ₂₅₋₇₅	6	0,28 L/s	13	0,45 L/s
V _{máx75}	13	0,29 L/s	18	0,34 L/s
FEF ₇₅₋₈₅	15	0,27 L/s	22	0,34 L/s

Ver tabla I para abreviaturas.

TABLA V
Correlación entre valores medios y desviaciones estándares

	Interhora		Intermedia	
	r	p	r	p
FVC	0,58	< 0,05	0,19	> 0,05
FEV ₁	0,17	> 0,05	0,31	> 0,05
PEF	0,17	> 0,05	0,09	> 0,05
V _{máx50}	0,58	< 0,05	0,40	> 0,05
FEF ₂₅₋₇₅	0,51	< 0,05	0,32	> 0,05
V _{máx75}	0,51	< 0,05	0,34	> 0,05
FEF ₇₅₋₈₅	0,49	< 0,05	0,57	< 0,05

Para abreviaturas ver tabla I.

del PEF y los flujos mesoespiratorios puede considerarse intermedia.

La variabilidad interhora fue significativamente menor que la interdía (p menor de 0,05 para la FVC y el FEF₇₅₋₈₅; p menor de 0,01 para el V_{máx75} y p menor de 0,002 para el FEV₁, el V_{máx50} y el FEF₂₅₋₇₅). La diferencia alcanzó un valor próximo a la significación (p = 0,06) para el PEF.

No encontramos diferencias significativas entre las variabilidades aportadas por los distintos criterios de selección, excepto para el PEF interhora entre el criterio del mayor valor y el extraído del «mejor esfuerzo», donde este último aportaba una variabilidad significativamente mayor que aquél.

En la tabla III se refieren las variabilidades obtenidas con el criterio del «mejor esfuerzo», expresadas en DE. Lógicamente, la variabilidad interdía es mayor que la interhora.

Los incrementos que deben alcanzar los distintos parámetros para ser significativos, expresados en CV y en DE, se refieren en la tabla IV.

En la tabla V se comunican los valores de r y p obtenidos al correlacionar la \bar{x} y la DE de los valores de los distintos parámetros.

La comparación de la variabilidad entre fumadores y no fumadores, así como entre hombres y mujeres, no demostró diferencias significativas.

Discusión

El conocimiento de la variabilidad de los parámetros espirométricos es imprescindible para valorar si un cambio entre dos pruebas es significativo. Para poder predecir la variabilidad esperada en un caso concreto, debemos conocer, al menos, los siguientes puntos: 1. El parámetro a considerar. 2. Si el sujeto padece o no, enfermedad pulmonar y la naturaleza de ésta. 3. El intervalo entre pruebas.

La variabilidad, expresada en CV, es muy distinta para los distintos parámetros, como puede apre-



ciarse en las tablas I y II. En la literatura se refiere una baja variabilidad para la FVC y el FEV₁, tanto interhora^{6,10} como interdía^{5,7,12,13}. Los valores comunicados en estos trabajos están en concordancia con nuestros resultados. Los niveles de significación para la FVC y el FEV₁ están en torno al 3-4 % para la variabilidad interhora y al 5 % para la interdía.

Encontramos mayor CV en los flujos, especialmente en los telespiratorios. Datos similares han sido repetidamente referidos en la literatura^{5-8,10,14-16}. La alta variabilidad de los flujos telespiratorios, es un dato, en cierto modo, discordante con la denominación «esuerzo independiente» que acuñó Turner¹⁷ para la porción final de la espiración. Sin embargo, parece que sí influye el tipo de esfuerzo. Así, para Lebowitz et al⁵ «los flujos telespiratorios dependen tanto del esfuerzo ejercido al final como del momento de la medición. Por tanto, una pobre inspiración o una pobre espiración harán que disminuya el FEV₁ y el PEF, mientras que un pobre esfuerzo al final de la espiración o la detención prematura de la medición, acortará la FVC y puede acortar sustancialmente la Vmax75». El concepto de esfuerzo independencia se basa en que, a baja insuflación pulmonar, los flujos no aumentan a partir de cierto umbral de presión alveolar. Sin embargo, la alta variabilidad de los flujos telespiratorios y la influencia que en los mismos tiene el tipo de esfuerzo realizado, sugieren restringir la terminología «esfuerzo independiente» para el concepto fisiológico.

Los flujos telespiratorios presentan, no sólo alta variabilidad intraindividuo, sino también peor predictividad^{2-4,18} y discrepancias notables entre teóricos¹⁸, lo que parecería desaconsejar su empleo exclusivo para estudios clínicos y epidemiológicos. No obstante, son los parámetros espirométricos más sensibles para detectar: estadios iniciales de disfunción de la vía aérea^{1,19} y efectos broncomotores.

La variabilidad en los parámetros espirométricos es considerablemente menor en sujetos normales que en portadores de patología pulmonar. El CV de la FVC y el FEV₁ es tres veces mayor en pacientes con limitación crónica al flujo aéreo (CAL) que en sujetos normales¹². También se ha encontrado mayor variabilidad, de flujos y volúmenes, en niños y adultos jóvenes con fibrosis quística que en sanos de edades similares⁷. Nuestros valores de normalidad están obtenidos en sujetos normales por lo que dichos datos sólo serían aplicables a estos individuos. Ahora bien, el no encontrar diferencia al comparar la variabilidad de fumadores y no fumadores y el que otros autores¹² tampoco las hayan encontrado entre normales y pacientes con bronquitis crónica sin CAL, hace verosímil que se puedan aplicar los mismos valores de variabilidad para sujetos sin limitación ventilatoria, aunque sean fumadores o sufran bronquitis crónica.

Nuestros valores de variabilidad interdía son significativamente mayores que los de variabilidad interhora para todos los parámetros estudiados ex-

cepto para el PEF, donde solamente obtuvimos valores próximos a la significación ($p = 0,06$). Datos que sugieran o demuestren que la variabilidad aumenta con el tiempo interprueba han sido repetidamente comunicados^{6,10,20,21}. Por tanto, parece recomendable considerar el tiempo interprueba para la interpretación de los cambios espirométricos. Así, cuando queremos valorar cambios inducidos por agentes o fármacos que actúen rápidamente y donde el intervalo entre pruebas sea de minutos a pocas horas, se deberá aplicar la variabilidad para cortos espacios de tiempo. Por el contrario, si el intervalo entre pruebas es de días, porque así lo aconsejan, por ejemplo, las medidas terapéuticas aplicadas, deberíamos utilizar la variabilidad esperada para lapsos similares.

Los REF necesarios en cada sesión espirométrica para alcanzar valores representativos del sujeto y los criterios de selección para la FVC y el FEV₁, han sido ampliamente analizados en estudios clínicos y epidemiológicos. Aunque se han considerado muy diversos criterios (valor medio de, al menos, tres maniobras²², media de los tres mayores de cinco trazados²³, media de los dos mayores de cinco trazados³), actualmente se piensa que, para este tipo de estudios, existe poca ventaja en utilizar más de tres registros o en emplear valores distintos a los mayores para la FVC y el FEV₁^{3,21,24}. Este es el criterio que recomienda la ATS¹¹, aunque otra sociedad neumológica de prestigio²⁵ preconiza extraer del «mejor» de tres trazados los valores de la FVC y el FEV₁.

Existen pocos trabajos que estudien el efecto que ejerce, sobre la variabilidad, la selección de parámetros. Para estudiar este aspecto empleamos tres criterios de selección: mayor valor, «mejor esfuerzo» y media de los dos mayores, para la FVC, el FEV₁ y el PEF; y los dos primeros criterios para Vmax75 y FEF₂₅₋₇₅. No encontramos diferencias significativas en la variabilidad aportada por los distintos criterios de selección para los diversos parámetros, excepto para la variabilidad interhora del PEF entre el criterio del mayor valor y del «mejor esfuerzo», siendo la hallada con este último significativamente mayor. Aunque en los restantes flujos no había diferencias significativas entre los dos criterios empleados, el del «mejor esfuerzo» tendía a producir menor variabilidad (tabla V). Goldman et al²⁶ comparan para FVC y FEV₁ los criterios del mayor valor, «mejor trazado» y valores medios, de tres y cinco trazados, no encontrando diferencias significativas entre la variabilidad hallada con los distintos criterios. Oldham et al²⁷ encuentran CV similares para el FEV₁ empleando el mayor valor y valores medios. Lebowitz et al⁵ comparan el criterio del «mejor esfuerzo» y un sistema de composición de trazados, no encontrando diferencia entre ambos, si bien, el criterio del «mejor esfuerzo» aportaba valores de variabilidad ligeramente superiores.

En resumen, aunque el efecto que sobre la variabilidad producen los diversos criterios de selección, es



pequeño, se pueden establecer algunas consideraciones: 1. No parece justificado emplear valores medios. 2. Para la FVC y el FEV₁ son igualmente válidos el criterio del mayor valor y del «mejor esfuerzo». 3. El método recomendable para el PEF parece ser el del mayor valor. 4. Para los flujos meso y teleespiratorios, el criterio del «mejor esfuerzo» tiende a aportar menor variabilidad que el del mayor valor.

La homocedasticidad hace referencia a que la variabilidad de un parámetro es independiente de su magnitud, mientras que la heterocedasticidad implica que la variabilidad depende del valor del parámetro. Por tanto, para expresar la variabilidad de una distribución homocedástica se debería emplear la DE y el CV para la heterocedasticidad. El problema de la homo/heterocedasticidad de los parámetros espirométricos y su forma de expresión, en DE o en CV, está sin resolver, tanto para los límites de normalidad como para la variabilidad intraindividuo.

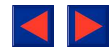
Para el establecimiento de los límites de normalidad el criterio más empleado es suponer una distribución heterocedástica y dar como patológicos aquellos valores que sean inferiores en un determinado tanto por ciento al valor teórico. Así, Pennock et al²⁰ consideran como patológicos los inferiores al 80 % del teórico para la FVC y el FEV₁ y al 60 % para el FEF₂₅₋₇₅. Sin embargo, últimamente, se está insistiendo en que la variabilidad entre individuos con teóricos iguales sigue una distribución homocedástica^{13,28}, y por tanto, el límite inferior de normalidad se deberá obtener restando al valor teórico un valor fijo para cada parámetro. Crapo et al¹³ comunican, para varones, que valores del FEV₁ inferiores en 0,842 l al valor teórico serían significativamente bajos.

La variabilidad intraindividuo y, por consiguiente, los cambios espirométricos, se suelen expresar en CV, lo que implica asumir un comportamiento heterocedástico de la misma. Sin embargo, parte de los escasos trabajos que existen sobre el tema, sugieren un comportamiento homocedástico, al menos, en ciertos parámetros^{12,29,30}. Para estudiar este aspecto correlacionamos en cada sujeto la DE de los valores interhora e interdía con el correspondiente valor medio (tabla V). Se aprecian resultados discordantes interhora frente a interdía para la FVC, Vmax50, Vmax75 y FEF₂₅₋₇₅. Para el FEV₁ y el PEF nuestros resultados sugieren homocedasticidad al no existir correlación significativa. La correlación entre \bar{x} y DE para el FEF₇₅₋₈₅ fue significativa aunque no muy importante (r en torno a 0,5) lo que implica cierto grado de heterocedasticidad. Hutchinson et al³⁰ comunicaron resultados similares. No encontraron correlaciones significativas entre DE y magnitud absoluta para la FVC FEV₁, FEF₂₅₋₇₅, y si la hallaron, aunque débil, para los flujos teleespiratorios. Por tanto, la forma más adecuada de expresar la variabilidad, con ser un problema importante, está sin re-

solver. La aparición de nuevos trabajos que estudien mayor número de sujetos podría ayudar a esclarecer este problema.

BIBLIOGRAFIA

1. Knudson RJ, Burrows B, Lebowitz MD. The maximal expiratory flow volume curves: Its use in detection of ventilatory abnormalities in a population study. *Am Rev Respir Dis* 1976; 114:871-880.
2. Morris JF, Koski A, Johnson LC. Spirometric standards for healthy non-smoking adults. *Am Rev Respir Dis* 1971; 103:57-67.
3. Knudson RJ, Slatin RC, Lebowitz MD, Burrows B. The maximal expiratory flow-volume curve: Normal standards, variability and effects of age. *Am Rev Respir Dis* 1976; 113:587-600.
4. Pennock BE, Rogers RM, McCaffree R. Changes in measured spirometric indices. What is significant? *Chest* 1981; 80:97-99.
5. Lebowitz MD, Knudson RJ, Robertson G, Burrows B. Significance of intraindividual changes in maximum expiratory flow volume and peak expiratory flow measurements. *Chest* 1982; 81:566-570.
6. Cochrane GM, Prieto F, Clark TJH. Intrasubject variability of maximal expiratory flow volume curve. *Thorax* 1977; 32:171-176.
7. Nickerson BG, Lemen RJ, Gerdes CB, Wegmann MJ, Robertson G. Within subject variability and per cent change for significance of spirometry in normal subject and in patients with cystic fibrosis. *Am Rev Respir Dis* 1980; 122:859-866.
8. Stanescu D, Veriter C, Van Leemputten R, Brasseur L. Constancy of effort and variability of maximal expiratory flow rates. *Chest* 1979; 76:59-63.
9. Green M, Mead J, Turner JM. Variability of maximum expiratory flow-volume curves. *J Appl Physiol* 1974; 37:67-74.
10. McCarthy DS, Graig DB, Cherniack RM. Intraindividual variability in maximal expiratory flow-volume and closing volume in asymptomatic subjects. *Am Rev Respir Dis* 1975; 112:407-411.
11. ATS statement. Snowbird workshop on standardization of spirometry. *Am Rev Respir Dis* 1979; 119:831-838.
12. Rozas CJ, Goldman AL. Daily spirometric variability. Normal subjects and subjects with chronic bronchitis with and without airflow obstruction. *Arch Intern Med* 1982; 142:1287-1291.
13. Crapo RO, Morris AH, Gardner RM. Reference spirometric values using techniques and equipment that meet ATS recommendations. *Am Rev Respir Dis* 1981; 123:659-664.
14. Afschrift M, Clement J, Peeters R, Van de Woestijne KP. Maximal expiratory and inspiratory flow in patients with chronic obstructive pulmonary disease: Influence of bronchodilatation. *Am Rev Respir Dis* 1969; 100:147-152.
15. Green M, Mead J, Turner JM. Variability of maximum expiratory flow-volume curves. *J Appl Physiol* 1974; 37:67-74.
16. Dawson A. Reproducibility of spirometric measurements in normal subjects. *Am Rev Dis* 1966; 93:264-268.
17. Turner JM. The effect of age on the elastic properties of the lung, the maximum expiratory flow-volume curve and their interrelationship. *Fed Proc* 1963; 22:280.
18. Romero Candeira S, Delgado Pérez E, Picher Núñez J, Ferrer Marín-Blázquez D, Jáurena Chury J, García Rull S. Espirometro forzado: Análisis y valor diagnóstico en la obstrucción leve de la vía aérea. *Arch Bronconeumol* 1982; 18:73-79.
19. Abboud RT, Morton JW. Comparison of maximal midexpiratory flow, flow-volume curves and nitrogen closing volumes in patients with mild airway obstruction. *Am Rev Respir Dis* 1975; 111:405-417.
20. Pennock BE, Cottrell JJ, Rogers RM. Pulmonary function testing: What is normal? *Arch Intern Med* 1983; 143:2123-2127.
21. Nathan SP, Lebowitz MD, Knudson RJ. Spirometric testing. Number of test required and selection of data. *Chest* 1979; 76:384-388.
22. Gilson JC, Hugh-Jones P. Measurement of total lung volume and breathing capacity. *Clin Sci* 1949; 7:185-216.



23. Targer I, Speizer FE, Rosner B et al. A comparison between the three largest and three last of five forced expiratory maneuvers in a population study. *Am Rev Respir Dis* 1976; 114:1201-1203.
24. Committee on rating of mental and physical impairment: Guides to evaluation of permanent impairment: The respiratory system. *JAMA* 1965; 194:919-932.
25. Kanner RE, Morris AM. Clinical pulmonary function testing. Salt Lake City. Intermountain Thoracic Society 1975.
26. Goldman AL, Haley JA. Influence of tracing selection technique on daily variation of FEV₁ and FVC (abstract). *Am Rev Respir Dis* 1979; 119: (n.º 4, part 2) 218.
27. Oldham PD, Cole TJ. Estimation of the FEV₁. *Thorax* 1983; 38:662-667.
28. Sobol BJ. The assessment of ventilatory abnormality in the asymptomatic subject and exercise in futility. *Thorax* 1966; 21:445-449.
29. Tweeddale PM, Merchant S, Leslie M, Alexander F, McHardy GJR. Short term variability in FEV₁: relation to pretest activity, level of FEV₁ and smoking habits. *Thorax* 1984; 39:928-932.
30. Hutchinson AA, Erben A, McLennan LA, Landan LI, Phelan PD. Intrasubject variability of pulmonary function testing in healthy children. *Thorax* 1981; 36:370-377.