

Tesi doctoral

**LIMITACIÓ DEL FLUX AERI DURANT L'EXERCICI EN ATLETES I
EN PACIENTS AMB MPOC GREU. Relacions amb la hiperinflació
dinàmica, la funció dels músculs respiratoris i variables
clíniques.**

Susana Mota Casals

2010

Director: Dr. Joaquín Sanchis Aldás

Co-director: Dr. Vicente Plaza Moral

Universitat Autònoma de Barcelona

Departament de Medicina

Als meus nois: en Juanjo, l'Andreu, en Dídac i en Tomàs.

Als meus pares.

Agraïments

Aquest document recull el fruit de la feina, el temps i els esforços de l'autora però també d'altres persones i entitats a les que vull agrair la seva col.laboració.

Al Dr. Joaquín Sanchis, que va confiar en mi, em va donar l'idea inicial i l'oportunitat de desenvolupar-la. Li agraeixo la paciència, l'entusiasme i el seu rigor científic.

Al Professor Joseph Milic-Emili que va col.laborar directament en l'anàlisi de les dades i en la redacció de l'article dels atletes, per la seva accessibilitat, saviesa i "savoir faire".

Al Dr. Pere Casan i en Jordi Giner que em van ensenyar bona part de la funció pulmonar que sé i no van dubtar a arremangar-se per fer mesures a ciclistes suats en el límit de la seva resistència física.

A l'Esperança Codina (descansi en pau), la Teresa Freixas, la Mercedes González, la Rosa Miralda i la Nuria Calaf, les meves infermeres i mestres de funció pulmonar, per les proves de funció respiratòria i d'esforç i també pel seu suport com a companyes i amigues.

A la Dra. Rosa Güell que em va trametre l'interés per la rehabilitació respiratòria i va oferir-me col.laborar en un projecte preciós, per la feina compartida i per tot el que n'he après i per ser la meva amiga.

A la Mercè Sangenís que em va ensenyar qui és el fisioterapeuta respiratori i va col.laborar directament en el "treball de camp". També per la seva amistat.

A la Fàtima Morante per ensenyar-me com és d'important la qualitat. Va passar els qüestionaris de qualitat de vida i me'n va ensenyar a mi, així com a fer els tests de la marxa, i tantes coses. Per la seva amistat.

A la Dra. Ingrid Solanes i en Manolo Brufal, que van completar la recollida de dades mentre jo marxava a Girona. Per ser grans companys i amics també.

A la Montse Castejón i l'Aparicia Ramos, per ajudar-me amb la NEP a l'esforç, i fer-ho amb un somriure.

Al Dr. Franchek Drobnic i tot l'equip del CAR de Sant Cugat, per la seva col.laboració directa i per posar a la nostra disposició les seves instal.lacions i la seva experiència en l'estudi dels atletes.

Als companys de l'Hospital del Mar, molt especialment al Dr. Joaquim Gea que es va implicar directament en l'article de l'entrenament espiratori, i també a l'Esther Barreiro, en Mauricio Orozco i a l'Alba Lucía Ramírez, per la seva col.laboració en l'estudi de la funció dels músculs respiratoris.

Al Servei de Pneumologia de l'Hospital de la Santa Creu i Sant Pau del que encara em sento part d'alguna forma i on tantes persones em van permetre aprendre, passar bons moments i em van donar el suport per dur a terme aquest treball. Especialment al Dr. Vicente Plaza pel seu ajut pràctic en la recta final.

A la SOCAP, la FUCAP i la SEPAR per les beques que em van permetre treballar en els projectes que configuren aquesta tesi.

A Joan i Enrique Cuesta pel seu ajut desinteressat en mecànica, tècnic i logístic.

A en Juanjo, per fer-me d'informàtic i assessor editorial, a més de ser el meu company en la vida.

Gràcies a tots.

Índex

Abreviacions i sigles.....	9
Introducció.....	11
Limitació respiratòria i exercici.....	12
LFE i fluxos màxims	13
Conseqüències de la LFE.....	14
Mètodes d'estudi de la LFE	17
Tècnica de NEP en l'estudi de la LFE	19
Objectius	22
Objectiu general	22
Objectius concrets	22
Resum dels resultats i discussió	24
Exercici màxim en atletes.....	24
LFE en repòs i exercici en atletes.....	28
Volums pulmonars en l'exercici en atletes.....	32
Exercici màxim en pacients amb MPOC evolucionada	36
LFE en repòs i durant l'exercici en pacients amb MPOC evolucionada.	39
Volums pulmonars durant l'exercici en pacients amb MPOC evolucionada.....	44
Relació de la LFE i els canvis en els volums pulmonars amb la funció dels músculs respiratoris en pacients amb MPOC evolucionada.....	49
Relació de la LFE i els canvis en els volums pulmonars amb la funció dels músculs respiratoris en pacients amb MPOC evolucionada.....	50

Relacions de la LFE, HD i funció dels músculs respiratoris amb la capacitat d'exercici, la dispnea i la qualitat de vida en pacients amb MPOC evolucionada	57
Conclusions	62
Bibliografia	64
Articles publicats	80
1. Mota S, Casan P, Drobic F, Giner J, Ruiz O, Sanchis J, Milic-Emili J. Expiratory flow limitation during exercise in competition cyclists. J Appl Physiol 1999; 86: 611 – 616.	80
2. Mota S, Güell R, Barreiro E, Casan P, Gea J, Sanchis J. Relación entre disfunción de los músculos espiratorios e hiperinflación dinámica en la EPOC avanzada. Arch Bronconeumol 2009; 45: 487 – 495.	88
Annex 1	100
Mota S, Güell R, Barreiro E, Solanes I, Ramírez-Sarmiento AL, Orozco-Levi M, Casan P, Gea J, Sanchis J. Clinical outcomes of expiratory muscle training in severe COPD patients. Respir Med 2007; 101: 516 – 524.	100

Abreviacions i sigles

CRF: Capacitat Residual Funcional

EELV: Volum tele-espíatori (End-Expiratory Lung Volume)

EILV: Volum tele-inspiratori (End-Inspiratory Lung Volume)

FEV₁: Volum Espiratori Forçat en el primer segon

FVC: Capacitat Vital Forçada

FV: Flux - Volum

HD: Hiperinflació dinàmica

IC: Capacitat Inspiratòria

LFE: Limitació del Flux Espiratori

X_{max}: Subíndex indicador que es tracta del valor de la variable "X" en el pic d'esforç d'una prova d'exercici incremental màxima

MEFV: Corba Màxima Espiratòria Flux-Volum

MPOC: Malaltia Pulmonar Obstructiva Crònica

P_Imax: Pressió inspiratòria màxima

P_Emax: Pressió espiratòria màxima

RV: Volum Residual

SGRQ: Saint George Respiratory Questionnaire

TLC: Capacitat Pulmonar Total

V_E: Ventilació

VO₂: Consum d'oxigen

VCO₂: Producció de diòxid de carboni

V_T: Volum circulant (tidal)

VVM: Ventilació Voluntària Màxima

W: Càrrega de treball en una prova d'esforç

Introducció

“La capacitat d’interacció amb l’entorn depèn de la nostra aptitud per l’activitat física. El moviment és més que una conveniència; és fonamental pel nostre desenvolupament evolutiu (no menys important que l’intel·ligència i l’emoció)”.

Mc Ardle William D, Katch Frank I., Katch Victor L.

Traduït de: Fundamentos de fisiología del ejercicio (2a ed.)

La realització d’exercici físic i la forma física que d’aquesta se’n deriva són fonamentals per l’ésser humà i estan directament implicades en la nostra quantitat i qualitat de vida.¹ Per tant sembla lògic que dediquem esforços a conèixer els factors que les limiten. La present tesi doctoral pretén endinsar-se en l’estudi d’alguns dels mecanismes implicats en la resposta de la respiració a l’exercici i analitzar algun dels molts interrogants encara no resolts sobre els factors que actuen com a limitants mecànics d’aquesta. Hem estudiat en concret alguns aspectes no prou coneguts de la fisiologia respiratòria en dues situacions en que l’exercici pot posar a prova els límits de la ventilació: la de l’atleta, amb una gran capacitat cardiovascular deguda al nivell de forma física superior que ha assolit, i la del malalt respiratori crònic, amb una baixa reserva ventilatòria. A cada un d’aquests dos escenaris correspon un dels treballs que constitueixen el cos d’aquesta tesi, en els que s’exposen i analitzen les observacions fetes en cada cas.

Limitació respiratòria i exercici

L'aparell respiratori constitueix un element més de l'engranatge corporal, encarregat de fer arribar l'oxigen atmosfèric fins la sang i retirar el diòxid de carboni a l'exterior. Per tant li cal adaptar-se, i pot ésser posat a prova, per l'increment de la demanda ventilatòria durant l'exercici.² La hiperventilació durant l'exercici és deguda a l'augment del volum circulant (V_T) i de la freqüència respiratòria (FR), que són inicialment paral·lels, mentre que a partir del moment en que el V_T arriba aproximadament al 50% de la capacitat vital (CV) predomina l'increment de la FR. Sembla clar que en individus sans i no esportistes de nivell la ventilació no limita habitualment la capacitat d'esforç. Però els esportistes amb un molt bon entrenament per l'exercici aeròbic i especialment els pacients amb malalties respiratòries arriben a exhaurir la seva reserva ventilatòria (com reflecteix el fet que assoleixin o superin la seva ventilació voluntària màxima durant una prova d'esforç).^{2, 3} Els factors que poden limitar mecànicament l'assoliment del nivell ventilatori necessari són bàsicament tres: 1) la limitació del flux aeri durant l'expiració (LFE); 2) la fatigabilitat de la bomba muscular respiratòria davant el treball i cost energètic que suposa la hiperventilació; i 3) la percepció desagradable de l'esforç respiratori que anomenem dispnea.³ Aquesta tesi es centrarà en l'estudi del primer d'aquests, però valorarà també les possibles relacions o vinculacions amb els altres dos.

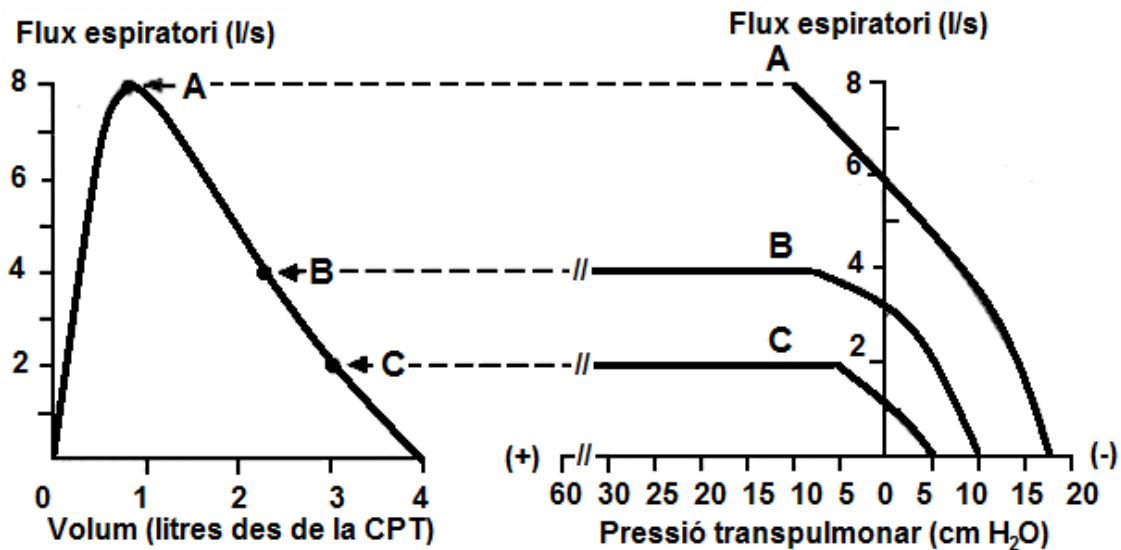
LFE i fluxos màxims

Les vies aèries intrapulmonars són parcialment distensibles i col.lapsables. El seu calibre depèn de la pressió transmural: la diferència entre la pressió del gas al seu interior i la pressió peribronquial, que és la resultant de la pressió alveolar i de la retracció elàstica proporcionada pels ancoratges parenquimatosos bronquials. Aquesta característica, determina l'existència del fenomen de la LFE: aquella situació en que un increment de la pressió transpulmonar no se segueix d'augment del flux aeri. L'observació d'aquest fenomen va ser publicada el 1954⁴ per Fry i cols. els quals varen mesurar les relacions pressió-flux per a un determinat volum pulmonar. Així van construir les corbes isovolum pressió-flux, que mostraven que el flux possible durant l'expiració arribava un límit màxim, excepte per als volums pròxims a la capacitat pulmonar total. Això va permetre descriure la corba espiratòria màxima flux-volum (Maximal Expiratory Flow Volume Curve, MEFV)^{5, 6} que representa el màxim flux espiratori possible per a cada volum pulmonar, tal com s'obté en una maniobra de capacitat vital forçada (veure fig 1).

L'explicació física del fenomen de LFE s'ha fet utilitzant models ja clàssics com el monoalveolar proposat per Mead i cols. en definir el punt d'igual pressió,⁷ o l'assimilació del sistema a un Resistor de Starling com proposaren Pride i cols.⁶

⁸ Actualment se sap que els mecanismes subjacents són dos: la limitació de la velocitat de transmissió d'ona (deguda a l'acceleració convectiva a nivell de les vies més gruixudes)^{9, 10} i la limitació del flux per viscositat (deguda a pèrdues dissipatives per fricció a les vies petites, on el flux és laminar).¹¹

Figura 1. Esquerra: corba màxima flux-volum d'un individu normal. Dreta: tres corbes isovolum pressió-flux del mateix subjecte, corresponents a tres nivells diferents de volum pulmonar (A, B i C). La pressió transpulmonar és la diferència entre les pressions pleural i a la boca. CPT: Capacitat pulmonar total.



Conseqüències de la LFE

L'existència de LFE suposa per tant que hi ha un flux màxim a mode de "sostre" per a cada volum pulmonar, més a major volum, com posa en evidència la forma de la corba màxima flux-volum (fig. 1), i que s'assoleix durant la maniobra espiratòria forçada. Habitualment una persona sana respira espontàniament per sota d'aquest sostre fins i tot durant l'exercici màxim¹², però podria ésser abastat en el cas d'atletes entrenats, o en situacions en que es redueixin aquests fluxos màxims (per augment de la resistència o disminució de la retracció elàstica).³ La

presència de la LFE pot estar implicada, o bé derivar, en el desenvolupament dels següents fenòmens^{3, 13}:

1. Hiperinflació dinàmica (HD): Situació en la que el volum pulmonar que resta al final de l'expiració (capacitat residual funcional, CRF) és elevat, per damunt del volum de relaxació del sistema respiratori, i s'associa amb un remanent de pressió positiva al final de l'expiració (intrinsic positive end-expiratory pressure, autoPEEP o PEEP intrínseca). Un cop assolit el flux espiratori màxim per a un determinat volum pulmonar per incrementar més el flux caldrà apropar el volum operatiu pulmonar a la capacitat pulmonar total (TLC), de manera que el flux màxim sigui superior (Fig. 1).^{14 - 16} HD i LFE són dos fenòmens íntimament relacionats, tot i que la literatura mostra repetidament observacions d'un d'ells en absència de l'altre. D'aquesta manera resulta difícil separar les conseqüències directes de cadascun de les que són mediades per l'altre, i quan s'analitzen per separat hi ha controvèrsia sobre si és pitjor "tolerar" la situació de LFE o evitar-la mitjançant la HD. No obstant està clar que els efectes deleteris sobre la musculatura inspiratòria de la LFE descrits més endavant són explicats per la HD associada.^{17 - 19}
2. Pressions espiratòries superiors a la màxima efectiva, es a dir, la que genera el flux espiratori màxim per aquell volum pulmonar: La LFE està vinculada a l'activació dels músculs de la premsa abdominal durant l'expiració. S'ha observat ocasionalment la generació de pressions espiratòries que no contribueixen al flux¹² i comporten, per tant, un increment del treball elàstic, així com una despesa energètica elevada i inútil per als músculs implicats.^{17, 20} Aquesta situació col.labora en la

reducció de l'energia disponible pels músculs perifèrics que s'estiguin exercitant, té efectes cardiovasculars negatius (desplaçament del flux sanguini del tronc a extremitats i disminució de la despesa cardíaca) i pot originar la disminució de la llum bronquial per compressió dinàmica, que reduiria el flux aeri resultant.^{19 - 21} La HD tindria un efecte protector sobre aquests fenòmens.

3. Fatiga muscular respiratòria: Els músculs inspiratoris, degut a la HD, han de vèncer l'autoPEEP i són obligats a treballar amb les seves fibres escurçades, en una zona desfavorable de la seva relació longitud-tensió. Quan l'increment de volum pulmonar és crònic aquesta situació es compensa amb una reducció adaptativa del nombre i la longitud de les sarcòmeres.^{17, 22} Mentretant els músculs espiratoris treballen en una situació geomètricament favorable, però generen pressions altes, que fins i tot podrien estar per damunt de les efectives, tal com s'ha descrit en l'anterior apartat, i que si són sostingudes el temps suficient poden conduir a la situació de fatiga muscular.^{23, 24}
4. Dispnea: La percepció de la respiració com un acte dificultós, desagradable i/o insatisfactori es un procés complex en que hi ha diversos factors implicats.²⁵ Entre ells s'ha postulat la detecció pels barorreceptors de les vies aèries del fenomen de LFE, possiblement mitjançant la compressió dinàmica que s'hi associa, i també la HD, mitjançant l'estímul dels mecanoreceptors de la caixa toràcica i pulmonars.^{26 - 33}

Mètodes d'estudi de la LFE

La tècnica de referència per a la detecció de LFE és la determinació de les *corbes isovolum pressió-flux* i comparació de la pressió transpulmonar assolida a determinat volum pulmonar amb la pressió crítica en el flux màxim per a l'esmentat volum.^{12, 34, 35} Aquesta tècnica és, a més de laboriosa, invasiva, ja que precisa de la col·locació d'un baló esofàgic. El 1961 Hyatt va proposar un mètode alternatiu, consistent a superposar les corbes flux-volum (FV) amb la corba MEFV, utilitzant maniobres de capacitat inspiratòria (IC) per determinar el volum tele-espatori (End-Expiratory Lung Volume – EELV).³⁶ Així es considera que el flux està limitat quan l'individu espira seguint la seva corba MEFV en part de la corba FV generada per la respiració espontània. Aquesta aproximació és qüestionable, com posa de manifest que el resultat no coincideixi en tots els casos amb el de la tècnica de referència,^{12, 34, 35} habitualment per sobreestimació de la LFE, i que els fluxos obtinguts durant la respiració espontània superin en repetides ocasions els de la corba MEFV. Les fonts d'error adduïdes respecte aquesta tècnica són les següents:

1. La *història temps-volum* de la inspiració prèvia és determinant dels fluxes aconseguits a la MEFV³⁷ (ex: augmenten amb la velocitat de la inspiració prèvia i l'absència de pausa inspiratòria), i, ja que la història de la respiració espontània i la maniobra forçada és essencialment diferent, la comparació de les corbes FV d'aquestes dues maniobres podria portar a conclusions errònies.
2. El fenomen de *compressió del gas toràctic*,³⁸ que obligaria a utilitzar pletismògraf i no la mesura (directa o per integració del flux) del volum

espirat per a l'obtenció de les corbes FV. No obstant l'ús d'aquest equipament no és aplicable quan es volen fer mesures en posicions diferents a la sedestació o durant l'activitat física. Una alternativa al pletismògraf és la construcció de la corba MEFV mitjançant la composició de maniobres realitzades a diferent nivell d'esforç i alineades segons el volum pulmonar.^{39, 40}

3. Els *canvis en la mecànica pulmonar* i de la *caixa toràcica* induïts per l'*exercici*, com la disminució de la compliança, fenòmens de broncodilatació o broncoconstricció, modificacions en la posició corporal i en l'activitat de diversos grups musculars, alguns en estreta relació amb la caixa toràcica, que fan que la MEFV obtinguda en sedestació i repòs pugui no ser un referent adequat dels fluxes màxims durant l'exercici.^{41, 42}

Altres tècniques disponibles per a la detecció i/o quantificació de la LFE són:

a) L'avaluació de la *corba pressió alveolar - flux* obtinguda en el pletismògraf: en presència de LFE apareix la característica morfologia en "raqueta", deguda a que el flux ja no creix, o fins i tot es redueix, malgrat augmenti la pressió alveolar. Aquesta tècnica requereix d'un equip que en limita l'aplicabilitat, com ja s'ha descrit anteriorment.^{43, 44}

b) La *tècnica de l'interruptor*. Basada en l'oclusió durant milisegons de la via aèria i la detecció d'espícules de reobertura en el senyal de flux com a marcador de LFE. És una tècnica senzilla i no invasiva, però no permet quantificar la part de l'inspiració ($\% V_T$) afectada pel fenomen de LFE.⁴⁴

c) les tècniques basades en l'*increment del gradient de pressió alveolo-atmosfèric* són bàsicament tres:

1. La realització d'una *espirometria parcial*, iniciada a nivell del volum tele-inspiratori (End-Inspiratory Lung Volume, EILV) espontani, que s'obté demanant al subjecte que espiri tan ràpida i profundament com pugui, requereix un esforç i col·laboració que són difícils d'aconseguir durant un exercici intens i està sotmesa als problemes de compressió del gas toràcic i de la diferent història temps-volum entre la respiració espontània i la maniobra forçada.⁴⁵
2. La tècnica de *compressió manual de la paret abdominal* té l'avantatge que evita l'esforç voluntari del subjecte però, per contra, requereix de la coordinació de la maniobra realitzada per un col·laborador amb l'inspiració espontània, no es fàcilment estandaritzable, degut a la variabilitat de la pressió aplicada, comporta un petit risc de traumatisme, i és de difícil aplicació durant l'exercici.^{46, 47}
3. L'aplicació de *Negative Expiratory Pressure (NEP)* es descriu amb més detall en el següent apartat.

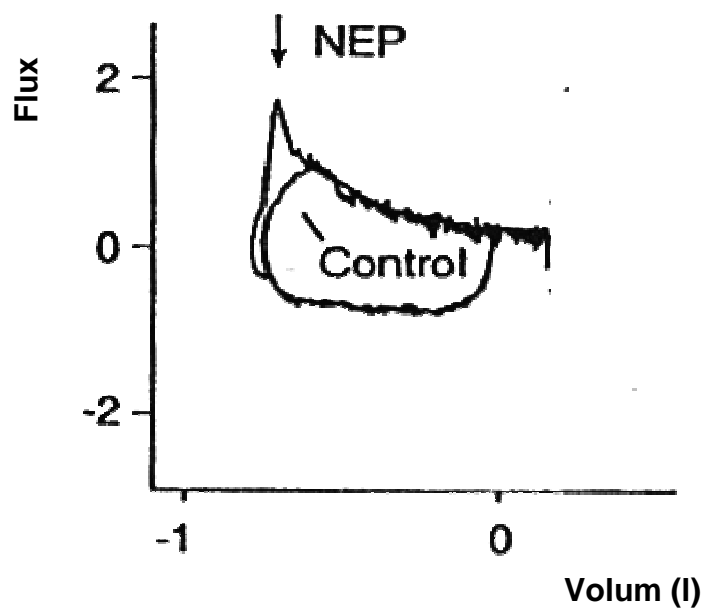
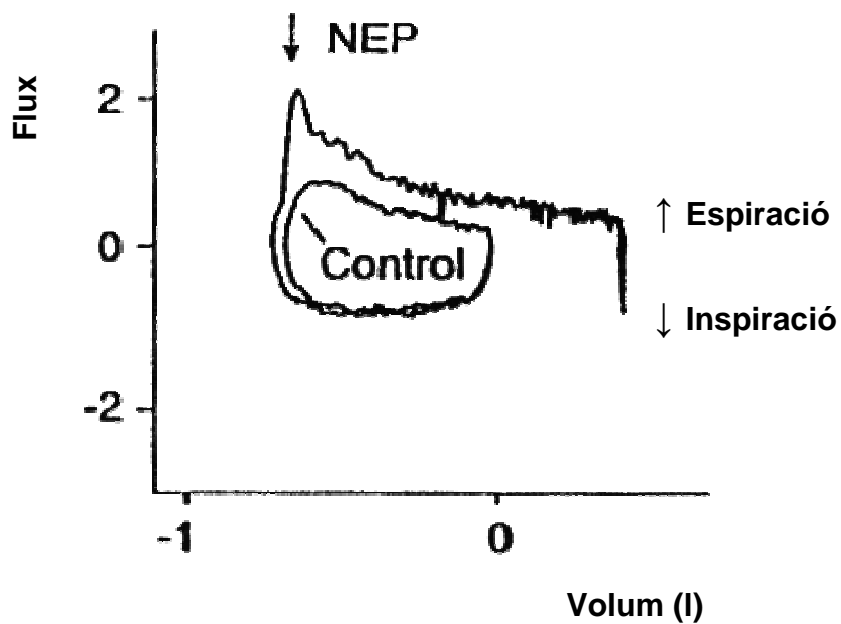
Tècnica de NEP en l'estudi de la LFE

La tècnica de NEP va ser descrita per Valta i cols. el 1994.⁴⁸ Consisteix a aplicar una pressió negativa a nivell de la boca durant l'inspiració i detectar si hi ha increment en el flux espiratori respecte al mateix punt del cicle immediatament anterior (situació de no LFE, Fig. 2 amunt), el qual es produeix bàsicament en les mateixes condicions. En el cas que no hi hagi increment discernible (circumstància definitiva de LFE, Fig. 2 avall), permet quantificar la zona del V_T afectada per aquest fenomen. Valta i cols. van utilitzar la NEP en la detecció de

LFE durant la ventilació mecànica i la van validar comparant-la amb l'obtenció de les corbes isovolum pressió-flux. Posteriorment s'ha aplicat i validat també durant la respiració espontània en sans i pacients amb Malatia Pulmonar Obstructiva Crònica (MPOC) per a l'estudi de la presència de LFE durant la respiració en repòs i exercici.^{28, 29, 49} La senzillesa i avantatges de la tècnica van provocar un renovat interès per l'estudi del fenomen de LFE, i com a conseqüència també de la HD, en diferents circumstàncies i patologies. Així s'ha produït un allau de publicacions que, davant la qüestionabilitat de la tècnica de superposició de corbes FV amb la MEFV utilitzada en molts dels estudis previs,^{35, 50 - 56} revisen els coneixements sobre, o investiguen per primer cop, diferents aspectes de la LFE i la HD en sans i malalts, des de la vessant més purament fisiològica fins a la més clínica.^{57 - 71} Posteriorment s'han comercialitzat sistemes manufacturats d'aplicació de NEP.

Nosaltres vam encetar una línia d'investigació basada en la detecció de LFE amb la, en aquell moment nova, tècnica de NEP, i de la HD utilitzant la mesura de la IC, centrant-nos en l'estudi de la resposta a l'exercici. Voliem conèixer aspectes de les interrelacions entre LFE i HD en atletes i pacients amb la malaltia respiratòria crònica més prevalent, la MPOC, i estudiar també les possibles relacions amb la disfunció del músculs de la bomba ventilatòria que poden presentar aquests pacients.¹⁰⁵

Figura 2. Corbes flux-volum durant l'aplicació de pressió negativa espiratòria (NEP) en un individu sense Limitació del Flux espiratori (LFE, amunt) i un altre amb LFE en gairebé tot el volum circulat (avall). La fletxa amb l'acrònim NEP indica l'inici del pols de pressió que es manté durant tota l'espiració. La paraula Control assenyala la corba prèvia amb la que es realitza la comparació. Exp: expiració. Insp: inspiració.



Objectius

Objectiu general

Analitzar el fenomen de la LFE, mitjançant l'aplicació de la tècnica de NEP, en situacions extremes o quasi - extremes (bona salut amb màxima reserva respiratòria i pneumopatia greu amb escassa reserva respiratòria), centrant-nos en el comportament de la LFE durant l'exercici, en relació amb el binomi canvis dels volums pulmonars - limitació de la capacitat d'exercici i amb la disfunció dels músculs respiratoris associada a la MPOC i fer una aproximació a les implicacions clíniques d'aquests fenòmens i les seves interrelacions.

Objectius concrets

L'objectiu general es desglossa de la següent manera:

- a) En situació de molt elevada demanda ventilatòria i capacitat respiratòria normal - alta: durant l'exercici progressiu - màxim en atletes sans i ben entrenats, amb gran capacitat aeròbica,
 1. Determinar l'eventual desenvolupament del fenomen de LFE utilitzant la tècnica de NEP.
 2. Avaluar el comportament i canvis dels volums operatius pulmonars (tele-ins i espiratori).

3. Estudiar la relació entre LFE i canvis en els volums pulmonars operatius i determinar si les variacions dels darrers queden completament explicades per la LFE o hi ha una variabilitat no explicada indicativa de la influència d'altres factors.
- b) En situació d'elevada demanda ventilatòria i capacitat respiratòria marcadament reduïda: durant l'exercici intens però submàxim en pacients amb MPOC greu a molt greu,
1. Determinar i quantificar el probable desenvolupament del fenomen de LFE utilitzant la tècnica de NEP.
 2. Avaluar el comportament i canvis dels volums operatius pulmonars (teleins i espiratori).
 3. Estudiar la relació entre LFE i canvis en els volums pulmonars operatius – hiperinflació dinàmica (HD) - i determinar si les variacions dels darrers queden completament explicades per la LFE o hi ha una variabilitat no explicada indicativa de la influència d'altres factors.
 4. Estudiar les relacions entre la funció dels músculs respiratoris, la LFE i la HD.
 5. Analitzar les possibles relacions amb variables clíniques fonamentals - dispnea i qualitat de vida - de la LFE, la HD i la funció dels músculs respiratoris.

Resum dels resultats i discussió

Exercici màxim en atletes

Vam estudiar 10 homes, ciclistes de nivell competitiu (membres de l'equip olímpic espanyol i de la selecció catalana de bicicleta de muntanya), sans i no fumadors de 21 a. d'edat de promig (marges 16 – 33 a.) les característiques principals dels quals es mostren a la taula 1. L'espirometria mostrà valors dins els marges de referència, que van incrementar-se discretament després de l'esforç (taula 2). Les pressions màximes inspiratòria i espiratòria ($P_{I_{max}}$ i $P_{E_{max}}$ respectivament) eren dins o per damunt del marge de referència (taula 2). Van realitzar una cicloergometria incremental màxima limitada per símptomes assolint una càrrega de treball promig de 380 W (marges: 320 – 440 W) i una freqüència cardíaca el 92% del valor màxim teòric (220-edat). Les taules 1 i 3 mostren altres variables en el màxim esforç. El patró ventilatori es caracteritzà per un increment progressiu de la freqüència respiratòria (FR) i del V_T : fins que la V_E assolí aproximadament el 40% de la voluntària màxima - VVM - predominà el creixement del V_T , que després s'estabilitzà, o fins i tot es reduí, mentre després d'aquest dintell va créixer més ràpidament la FR. També el flux inspiratori mig i la relació temps inspiratori/temps respiratori total van créixer progressivament al llarg de la prova. Aquesta resposta ventilatòria està d'acord amb la ja coneguda i amplament descrita.^{2,3}

Taula 1. Dades individuals antropomètriques i en l'exercici màxim.

Individu	Edat	Alçada	Pes	FCmax	VO₂max	VO₂max*
nº	anys	cm	kg	bpm	ml.kg ⁻¹ .min ⁻¹	% v. ref
1	28	170	66	174	74	166
2	33	178	71	176	82	196
3	16	185	69	187	73	143
4	17	168	56	173	80	158
5	20	179	63	182	72	147
6	20	171	60	189	67	137
7	18	183	69	180	81	162
8	22	170	72	194	70	146
9	18	170	66	187	69	137
10	21	183	74	184	71	146
Mitjana	21	176	67	183	72	151
SD	5	7	6	7	6	19

*Valors de referència de Jones i Campbell ⁷³

FCmax: freqüència cardíaca en el màxim exercici. VO₂max: consum d'oxigen en el pic d'exercici. SD: desviació estàndard.

Taula 2. Funció pulmonar pre i post-exercici dels 10 atletes

	Pre-exercici		Canvi percentual post-exercici
FVC , l	6.1 ± 0.8	(118 ± 9)	5 ± 6
FEV₁ , l	5.2 ± 0.7	(120 ± 12)	8 ± 6*
FEF_{25%-75%} , l/s	5.5 ± 1.1	(115 ± 23)	12 ± 9*
VVM , l/min	168 ± 21	(90 ± 15)	-
P_Imax , cm H ₂ O	127 ± 20	(117 ± 27)	-
P_Emax , cm H ₂ O	178 ± 34	(141 ± 36)	-

Els valors mostrats són les mitjanes ± desviació standard (SD) amb el correspondent percentatge respecte als valors de referència entre parèntesis. FVC: capacitat vital forçada; FEV₁: volum espiratori forçat en el primer segon; FEF_{25%-75%}: flux espiratori forçat entre el 25 i el 75% de la FVC; VVM: ventilació voluntària màxima; P_Imax i P_Emax: pressions inspiratòria i espiratòria màximes, respectivament.

*Diferència estadísticament significativa respecte al valor pre-exercici (p<0.05).

N = 8 individus per a les mesures post-exercici. Per a FVC, FEV₁ i FEF_{25%-75%} valors de referència de Roca i cols.⁷⁴ Per la VVM valors de referència de Kory i cols.⁷⁵ Per P_Imax i P_Emax valors de referència de Morales i cols.⁷⁶

Taula 3. Variables ventilatòries en el màxim exercici.

	V_E l/min	V_E % VVM	V_T l	V_T % FVC	FR rpm	T_I/T_{tot}	V_T/T_I l/s
promig	147	88	2.87	47	52	0.50	4.78
SD	20	16	0.47	8	11	0.01	0.66

V_E : ventilació; VVM: ventilació voluntària màxima mesurada; V_T : volum circulat; FVC: capacitat vital forçada; FR: freqüència respiratòria; rpm: respiracions per minut; T_I : temps inspiratori; T_{tot} : temps respiratori total; SD: desviació standard.

LFE en repòs i exercici en atletes

Durant la cicloergometria vam mesurar la LFE mitjançant l'aplicació de NEP al final de cada graó de la prova. Cap dels ciclistes presentava LFE en repòs, observant-se en tots els casos un marcat increment del flux espiratori en aplicar la NEP respecte al del cycle control. Només en el màxim exercici en un d'ells (nº 2) vam detectar LFE que afectava el 26% del V_T . La Figura 3 mostra les corbes individuals FV en el pic d'exercici. La LFE és un dels 3 factors, conjuntament amb la capacitat de difusió i la capacitat aeròbica dels músculs respiratoris, que podrien limitar d'alguna manera la capacitat d'esforç en persones amb gran forma física (en sans no entrenats es considera que el límit l'imposa el sistema cardio-vascular).^{3, 40, 77} Anteriorment s'havia investigat si persones joves amb gran capacitat aeròbica presentaven LFE durant l'exercici, utilitzant 2 mètodes bàsicament: **a)** la superposició de corbes F-V amb la MEFV descrita per Hyatt^{5, 34, 78} i **b)** la determinació de les corbes isovolum pressió-flux i comparació de les pressions transpulmonars assolides amb la pressió crítica al flux màxim (tècnica de referència per a la detecció de LFE).^{12, 34, 35} La tècnica de superposició està afectada, com s'ha descrit a la introducció, pels problemes de la compressió del gas³⁸ (evitable amb l'ús d'un pletismògraf o construint una corba composta a partir de corbes obtingudes amb diferents intensitats d'esforç, cas en que parlem de mètode "**a modificat**"),^{35, 39, 40, 53, 54} per les diferències temps-volum depenents en la resistència de les vies aèries i la retracció elàstica entre la MEFV i les corbes a V_T ,^{28, 37} i finalment pels canvis en la mecànica respiratòria induïts per l'exercici, com és l'increment dels fluxes

espiratoris màxims observats en el nostre estudi i ja descrits prèviament.^{35, 41, 53}

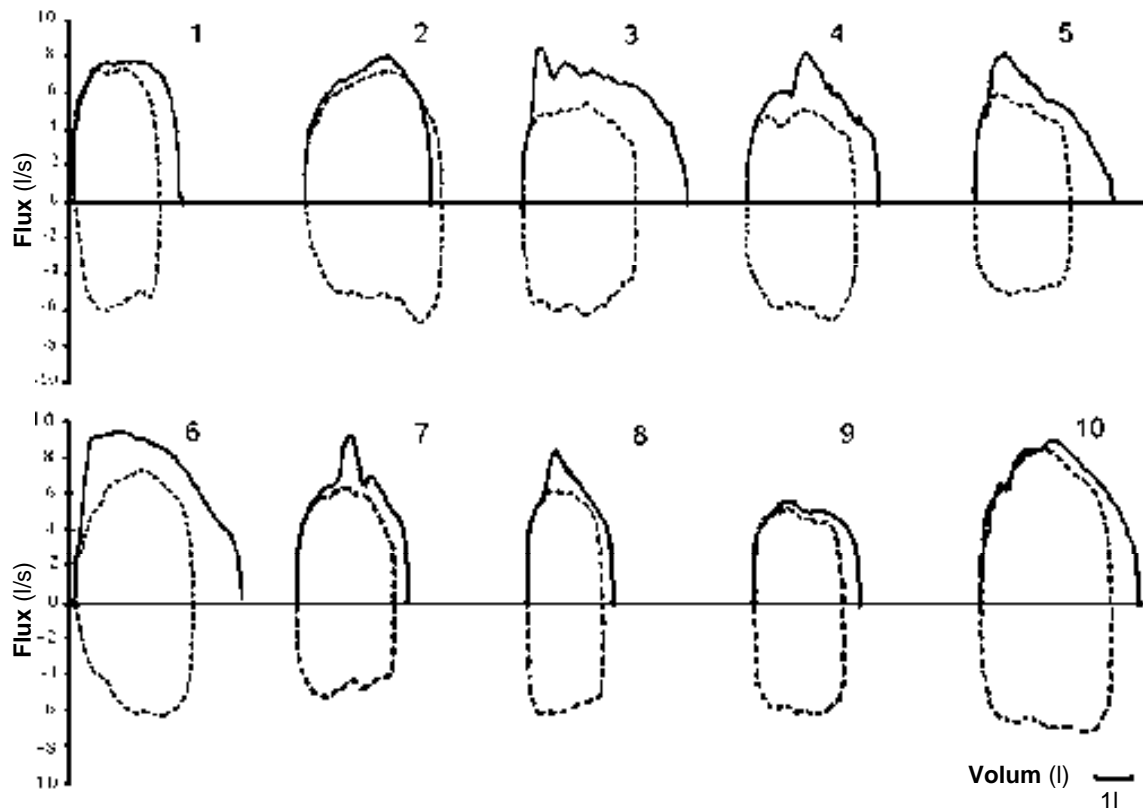
Aquests errors produeixen desviació dels resultats en un mateix sentit: “sobreestimació” de la LFE. Aquesta sobreestimació queda il·lustrada pels fets que Grimby i cols.³⁴ trobessin usant el mètode **a** que els tres atletes al màxim exercici mostraven corbes FV que s’enclavaven en la MEFV mentre que només un d’ells assolí LFE d’acord amb el mètode **b**. En la mateixa línia Johnson i cols.³⁵ amb el mètode **a modificat** van detectar LFE fins i tot abans del màxim exercici en els 8 corredors estudiats, mentre que el mètode **b** indicava que només 4 d’ells assolien la P espiratòria crítica en el màxim esforç. Els nostres atletes mostraren una encara més baixa prevalença de LFE, ja que només un de 10 en presentà i només en el últim graó d’esforç. Creiem que pot ser explicable per diferències individuals, en aquest cas en l’edat. Amb el pas dels anys disminueix la retracció elàstica, cosa que promou el desenvolupament de LFE.^{53, 54} Aquest fet pot justificar que, en el nostre grup de joves ciclistes, sigui el de més edat l’únic que presentà LFE. També poden influir les diferències en l’esport practicat i en la prova l’esforç realitzada - corredors i carrera en cinta rodant en el cas de Johnson i cols.³⁵ enfront dels nostres ciclistes realitzant una cicloergometria progressiva - i les diferències posturals vinculades als mateixos, que determinen patrons d’activitat diversos en músculs implicats en la respiració i constituents de la caixa toràcica (ex.: el suport afegit per les extremitats superiors en els ciclistes ha demostrat incrementar la V_E sostenible⁷⁹ i podria afectar també als fluxos màxims assolibles).

La tècnica de NEP no es veu afectada per cap dels problemes citats, ja que incrementa directament la pressió transpulmonar, com ha demostrat en comparació amb el mètode de referència.^{48, 49} L’única font d’error descrita per a

la NEP prové de la possibilitat que incrementi la resistència de la via aèria i així pugui detectar LFE quan no hi és realment. Aquest efecte ha estat estudiat en diverses ocasions i per diferents grups, i fins i tot s'ha intentat aprofitar utilitzant la NEP com a eina diagnòstica complementària (indicador de col.lapsabilitat de la via aèria superior) en la síndrome d'apnea-hipopnea obstructiva del son.^{80 - 88}

Les conclusions obtingudes són que únicament pot tenir rellevància amb pressions superiors a 5cm d'H₂O i en el cas de pacients amb SAHS (rarament en roncadors simples). Nosaltres vam utilitzar una pressió alta (10cm d'H₂O) però vam estudiar joves sans i només vam detectar LFE en un individu i en el màxim esforç, cosa que ens fa pensar que el problema del col.lapse de la via aèria no va afectar de manera significativa els nostres resultats.

Figura 3. Corbes flux-volum individuals dels 10 atletes (individus 1-10) en el màxim exercici sense (respiració prèvia o control, línia intermitent) i amb pressió negativa espiratòria (respiració amb NEP, línia contínua).



Volums pulmonars en l'exercici en atletes

Durant l'exercici el volum tele-espatori (End-expiratory lung volume, EELV) va disminuir inicialment i més endavant va incrementar-se fins retornar al nivell de repòs, i en alguns casos va sobrepassar-lo. El EILV va créixer de manera progressiva, i en 4 casos va arribar a la capacitat pulmonar total (TLC). La figura 4 mostra gràficament els canvis dels volums pulmonars durant l'exercici en el grup (9 atletes, ja que en l'individu n^o 10 no es van aconseguir maniobres d'IC correctes en els nivells superiors d'exercici).

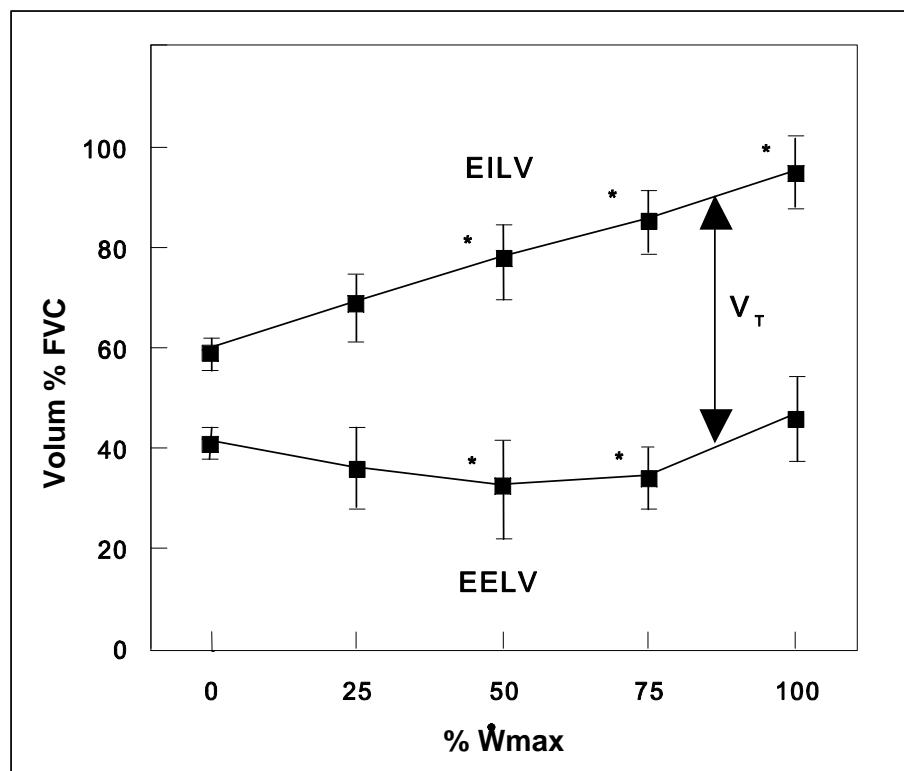
Aquest mateix comportament l'han descrit altres autors anteriorment en sans: durant l'exercici lleuger-moderat disminueix el EELV,^{34, 35, 89, 90} estratègia que millora la funció dels músculs inspiratoris però incrementa el treball elàstic durant l'expiració.^{16, 17} Durant l'exercici hi ha un balanç entre els factors que promouen l'increment de l'EELV (l'augment gradual del EILV i l'escurçament del temps expiratori) o el seu decrement (disminució progressiva del fre muscular inspiratori i activació dels músculs expiratoris). El balanç sembla ser favorable als segons mentre l'exercici és lleuger-moderat, però amb l'exercici intens i perllongat s'incrementa el EELV. Anteriorment s'havia justificat aquest comportament per l'assoliment dels fluxos expiratoris màxims en part del V_T ,³⁵⁻⁷⁸ especulant-se que la compressió de les vies aèries per efecte de la LFE desencadenaria un mecanisme reflex que detindria l'expiració, provocant HD.¹⁵ Aquesta explicació és una hipòtesi no confirmada i basada en mètodes qüestionables de detecció de la LFE (superposició de corbes flux-volum amb la MEFV essencialment), i que els nostres resultats no suporten. No obstant no

podem descartar que l'aproximació a la situació de LFE o el seu assoliment a nivell local, quan no es detecta el fenomen globalment, siguin d'alguna manera "sensades" i desencadenin un mecanisme reflexe que afecti la regulació del EELV global. McClaran i cols.⁷⁸ es mostren d'acord amb aquesta hipòtesi ja que reconeixen que el mètode de Hyatt sobreestima la LFE. Però fins i tot donant aquest darrer per vàlid quedaria un considerable "marge" per incrementar el flux espiratori, que generalment contactaria amb el seu màxim en una petita part del V_T .

Una altra possible explicació és que la situació dels músculs espiratoris jugui algun paper en l'increment final de l'EELV, ja que actualment està clar que un exercici físic intens i perllongat en persones sanes produeix fatiga dels mateixos, en contra del que tradicionalment es pensava.⁹¹⁻⁹² En absència de LFE, tal com és el cas en els nostres atletes, l'increment d'activitat dels músculs espiratoris produirà augment del flux d'aire espirat i podrà reduir l'EELV. Per contra la fatiga muscular espiratòria pot impedir sostenir les pressions espiratòries necessàries, o pot actuar a nivell central provocant l'augment de l'impuls respiratori i dispnea i/o regulant el patró respiratori de manera que es redueixi el treball dels músculs afectes. Ambdues possibilitats incrementarien l'EELV. La manca de millora en la capacitat d'esforç en sans al descarregar els músculs inspiratoris mitjançant suport ventilatori va en contra que la fatiga inspiratòria tingui un paper rellevant en la capacitat d'exercici.^{22, 93} Per als músculs espiratoris no hi ha estudis experimentals equivalents, però tenim algunes dades indirectes: 1) en atletes paraplègics⁹⁴ i en sans⁹⁵ l'increment de la força i resistència dels músculs espiratoris mitjançant entrenament específic s'acompanyà de reducció de la dispnea amb l'esforç; 2)

la pre-fatiga dels músculs espiratoris en 8 individus sans disminuï la tolerància a un determinat nivell d'esforç, incrementant la dispnea, i variant el patró ventilatori, amb augment de la V_E i la freqüència respiratòria i disminució del temps espiratori, sense canvis significatius de l'EELV ni EILV al final de l'exercici (càrrega constant, 90% de VO_{2max}).⁹⁶ Caldrà corroborar experimentalment la possible intervenció de la fatiga i/o del desbalanç entre l'aport energètic i el treball dels músculs espiratoris en el creixement final del EELV observat durant l'exercici progressiu màxim en individus amb gran capacitat aeròbica i en absència de LFE detectable.

Figura 4. Subdivisions dels volums pulmonars, expressades com percentatge de la capacitat vital forçada (FVC), durant l'exercici a diferents nivells respecte a la càrrega màxima (W_{max}) en 9 ciclistes. EILV: volum tele-inspiratori; EELV: volum tele-espiratori; V_T : volum circulant. Els quadrats representen en valor promig i les barres la SD (desviació estàndard). *: diferencia estadísticament significativa respecte al valor en repòs ($p < 0.05$).



Exercici màxim en pacients amb MPOC evolucionada

Per avaluar el que succeïa en la MPOC avançada vam estudiar 25 pacients amb un FEV₁ inferior al 50% del seu valor de referència i sense comorbiditat significativa, que no havien realitzat prèviament rehabilitació respiratòria. Les seves principals característiques es mostren a la taula 4. La capacitat d'exercici màxima (determinada mitjançant una cicloergometria incremental limitada per símptomes) era en la majoria dels casos per sota del marge de referència. Durant l'exercici van assolir V_E superiors al 80% de la VVM i/o dessaturació significativa de l'oxihemoglobina 23 dels 25 individus. Els símptomes principals que motivaren la finalització de la prova van ser la dispnea i el discomfort a les extremitats inferiors: 14 pacients referien ambdós, 10 sols dispnea i un exclusivament símptomes a les cames. La taula 5 mostra els valors de les principals variables de la prova d'esforç màxima i de la prova de la marxa de 6 minuts (PM6m).

Els resultats obtinguts corresponen a una limitació de la capacitat d'exercici associada a una resposta ventilatòria insuficient, causada per la important alteració funcional respiratòria, i estan d'acord amb els descrits prèviament en pacients amb una MPOC de greu a molt greu.^{3, 20}

Taula 4. Característiques principals dels pacients amb i sense LFE en repòs: antropometria, funció pulmonar i de músculs respiratoris, dispnea i qualitat de vida relacionada amb la salut.

	Total (n = 25)	Sense LFE (n = 6)	Amb LFE (n=19)	p
Edat (anys)	64 ± 1	61 ± 2	66 ± 2	ns
Alçada (cm)	165 ± 1	165 ± 5	165 ± 7	ns
IMC (Kg.m⁻²)	26.5 ± 1.2	25.4 ± 1.5	27.2 ± 1.6	ns
FVC (% ref.)⁷⁴	65 ± 2	66 ± 4	62 ± 4	ns
FEV₁ (% ref.)⁷⁴	31 ± 2	30 ± 3	31 ± 2	ns
TLC (% ref.)⁹⁷	121 ± 3	122 ± 4	121 ± 4	ns
RV/TLC (% ref.)⁹⁷	60 ± 2	60 ± 3	61 ± 2	ns
KCO (% ref.)⁹⁸	72 ± 6	67 ± 15	73 ± 6	ns
P_Imax (% ref.)⁷⁶	64 ± 4	55 ± 7	67 ± 5	ns
Plth_{max} (% P_Imax)⁹⁹	43 ± 4	39 ± 6	46 ± 5	ns
Tlth₈₀ (min.)⁹⁹	8.7 ± 1	9.3 ± 1.4	8.5 ± 1.3	ns
P_Emax (% ref.)⁷⁶	68 ± 4	69 ± 6	67 ± 6	ns
PEth_{max} (% P_Emax)¹⁰⁰	53 ± 4	49 ± 10	56 ± 6	ns
TEth₈₀ (min)¹⁰⁰	10.5 ± 1.1	9.5 ± 1.9	10.7 ± 1.3	ns
Dispnea (MRC)	2,2 ± 0,2	2,4 ± 0,6	2,2 ± 0,3	ns
Síntomes SGRQ	56 ± 5	55 ± 11	57 ± 5	ns
Activitat SGRQ	66 ± 4	73 ± 8	64 ± 5	ns
Impacte SGRQ	44 ± 3	57 ± 4	40 ± 4	0,024
Global SGRQ	53 ± 3	62 ± 5	50 ± 4	ns
Din. quàdriceps (Kg)	34 ± 2	33 ± 3	35 ± 3	ns
Plec tricripital (mm)	11 ± 1	10 ± 2	11 ± 1	ns
Circumfer. Braquial (cm)	29,6 ± 3,2	30,7 ± 1,9	29,2 ± 0,6	ns

Circumfer.: circumferència; LFE: Limitació del Flux Espiratori; FVC: capacitat vital forçada; FEV₁: volum espirat en el primer segon; RV: Volum residual; TLC: capacitat pulmonar total; KCO: factor de difusió del CO dividit entre el volum alveolar; P_Imax: pressió inspiratòria màxima; Plth_{max}: pressió inspiratòria màxima en la prova de carga incremental; Tlth₈₀: temps de ventilació sostinguda front una càrrega inspiratòria del 80% de la Plth_{max}; P_Emax: pressió espiratòria màxima; PEth_{max}: pressió espiratòria màxima a la prova de carga incremental; TEth₈₀: temps de ventilació sostinguda front una càrrega espiratòria del 80% de la PEth_{max}; MRC¹⁰¹: escala de dispnea del Medical Research Council; SGRQ¹⁰²: Saint George Respiratory Questionnaire; Din.: dinamometria; ns: diferència no significativa (p < 0,05) entre grups.

Taula 5. Principals variables de les proves d'esforç: comparació entre els pacients amb i sense LFE en repòs.

	Total (n = 25)	Sense LFE (n = 6)	Amb LFE (n=19)	p	
Prova d'esforç incremental màxima	VO_{2max} (% ref.) ⁷³	71 ± 5	58 ± 10	75 ± 6	ns
	VO_{2max} /Kg (ml.min ⁻¹ .Kg ⁻¹)	14,9 ± 0,7	14,1 ± 1,4	15,1 ± 0,8	ns
	VCO_{2max} (ml.min ⁻¹)	1088 ± 76	995 ± 162	1117 ± 87	ns
	W_{max} (% ref.) ⁷³	55 ± 3	51 ± 7	56 ± 4	ns
	W_{max} (wats)	476 ± 27	450 ± 56	484 ± 31	ns
	FC_{max} (lpm)	128 ± 3	125 ± 6	129 ± 4	ns
	FC_{max} (% ref)	82 ± 2	78 ± 4	84 ± 3	ns
	V_Emax (l/min)	36 ± 2	34 ± 3	37 ± 3	ns
	V_Emax (%VVM)	93 ± 4	85 ± 10	96 ± 6	ns
	V_Tmax (l)	0,96 ± 0,04	0,95 ± 0,06	0,96 ± 0,05	ns
	FR_{max} (rpm)	38 ± 2	36 ± 2	38 ± 2	ns
	Dispnea_{max} (Borg)	6,6 ± 0,6	8,5 ± 0,9	5,8 ± 0,6	0,021
	Discomfort EEI_{lmax} (Borg)	4,3 ± 0,6	4,5 ± 1,5	4,2 ± 0,7	ns
	PM6m	Distància caminada (m)	460 ± 17	469 ± 32	457 ± 19
Dispnea final (Borg)		3,9 ± 0,5	3,9 ± 1,2	3,8 ± 0,5	ns
FC final (lpm)		110 ± 2	113 ± 4	109 ± 3	ns

LFE: Limitació del Flux Espiratori; VO_{2max}: consum màxim d'oxigen; VCO_{2max}: producció de diòxid de carboni en el pic de l'exercici; W_{max}: càrrega màxima; FC_{max}: freqüència cardíaca en el màxim esforç; V_Emax: Ventilació en el màxim esforç; VVM: ventilació voluntària màxima; FR_{max}: freqüència respiratòria en el màxim esforç; rpm: respiracions per minut; V_Tmax: volum circulant en el màxim esforç; Discomfort EEI_{lmax}: molèsties a les cames en el màxim esforç; PM6m: prova de la marxa de 6 minuts.

LFE en repòs i durant l'exercici en pacients amb MPOC evolucionada.

La majoria dels pacients mostraren LFE en repòs (19 de 25 - el 76% del total - en un promig del 46 ± 5 % del V_T , marge: 15% -71%). L'alta prevalença de LFE en el nostre grup, superior a la de sèries publicades prèviament en que també fou utilitzada la tècnica de NEP^{28, 29, 61, 62} s'explica per la gravetat dels nostres pacients ($FEV_1 = 19 - 48\%$ v. ref.), en comparació amb l'ampli ventall de graus d'obstrucció dels individus avaluats en els esmentats estudis, els quals incloïen també pacients amb malaltia lleu-moderada (p. ex. Eltayara i cols.²⁹ varen observar LFE en sedestació en el 59% dels pacients, xifra que arribà al 66% en excloure aquells amb FEV_1 superior al 50% v. ref.).

No vam observar diferències estadísticament significatives en les variables antropomètriques o funcionals entre els pacients amb o sense LFE en repòs (taules 4 i 5), ni relacions entre el nivell (% V_T) de LFE i altres variables que suggerissin una possible intervenció d'aquestes en la presència o no de LFE en repòs en el nostre grup. És possible que la mida de la mostra hagi estat insuficient per detectar-les, però segurament aquest fet, conjuntament amb la variabilitat interindividual observada en el nivell de LFE, indiqui la intervenció de diversos factors, a més del grau d'obstrucció i la resistència al flux, entre els quals la compliança pulmonar i de la caixa toràcica i el patró ventilatori.^{3, 14-16,}

29, 49

Durant l'exercici el patró ventilatori fou similar entre els pacients amb i sense LFE en repòs (taula 6), tot i que de nou no es pot descartar un error tipus II que

privi de significació estadística les tendències a una major VE, freqüència respiratòria i fluxes mitjos ins- i espiratoris en el nivell superior de càrrega de treball (70% de la màxima) en els pacients amb LFE en repòs. El nivell de LFE es mantingué o incrementà, d'acord amb el descrit prèviament a la literatura,^{3, 39, 49} però en 6 pacients disminuí lleugerament i aquests només es diferenciaven significativament de la resta en que presentaven una menor resistència o aguant dels músculs espiratoris (veure apartat *Relació de la LFE i els canvis en els volums pulmonars amb la funció dels músculs respiratoris en pacients amb MPOC evolucionada*).

Al 50% de la càrrega màxima (W_{max}), tres pacients persistien sense LFE i sols un al 70% W_{max} (FEV_1 35% v. ref ; VO_{2max} 51% v. ref). El nivell de LFE en repòs i al 70% W_{max} del grup es correlacionaren significativament, però amb una considerable dispersió de les dades (fig. 5). La tan sols moderada correlació pot reflectir la intervenció de canvis relacionats amb l'exercici: modificacions posturals del tòrax, variacions del calibre bronquial (broncodilatació o broncoconstricció), diferències en la perfusió pulmonar o disfunció dels músculs respiratoris relacionada amb l'exercici.^{1, 3} No vam realitzar mesures durant o al final de l'exercici per avaluar aquests canvis, però aquest fet no afecta a les mesures de LFE amb la tècnica de NEP.^{28, 49}

No és d'estranyar que en un grup de pacients acotat, i per tant bastant homogeni respecte al grau d'obstrucció, aquesta no tingui relació amb el grau de LFE, tal com vam observar i en contrast amb la correlació moderada entre LFE i FEV_1 descrita per Eltayara i cols.²⁹ en pacients de variats nivells de gravetat. La fiabilitat de les nostres mesures de LFE està garantida per la utilització d'una tècnica validada²⁸ i de senzilla aplicació i pel fet que vam evitar

un eventual falsejament degut al col.lapse de la via aèria superior mitjançant la selecció dels participants (excloent aquells amb Síndrome d'Apnea Hipopnea del son), l'elecció d'una pressió baixa, i la realització i control directe de les determinacions per part d'un tècnic experimentat.

Així doncs la LFE en repòs és present freqüentment en els pacients amb MPOC avançada, però no sempre, i en grau força variable, cosa que no s'explica per les petites diferències en la intensitat de l'obstrucció bronquial. La hiperventilació induïda per l'exercici submàxim moderat-intens s'associa amb increment de la freqüència de LFE, fins fer-se present a la pràctica totalitat dels casos, i en general també s'incrementa la porció del V_T afectada per LFE.

Taula 6. Variables ventilatòries en repòs i exercici en els pacients amb i sense LFE en repòs.

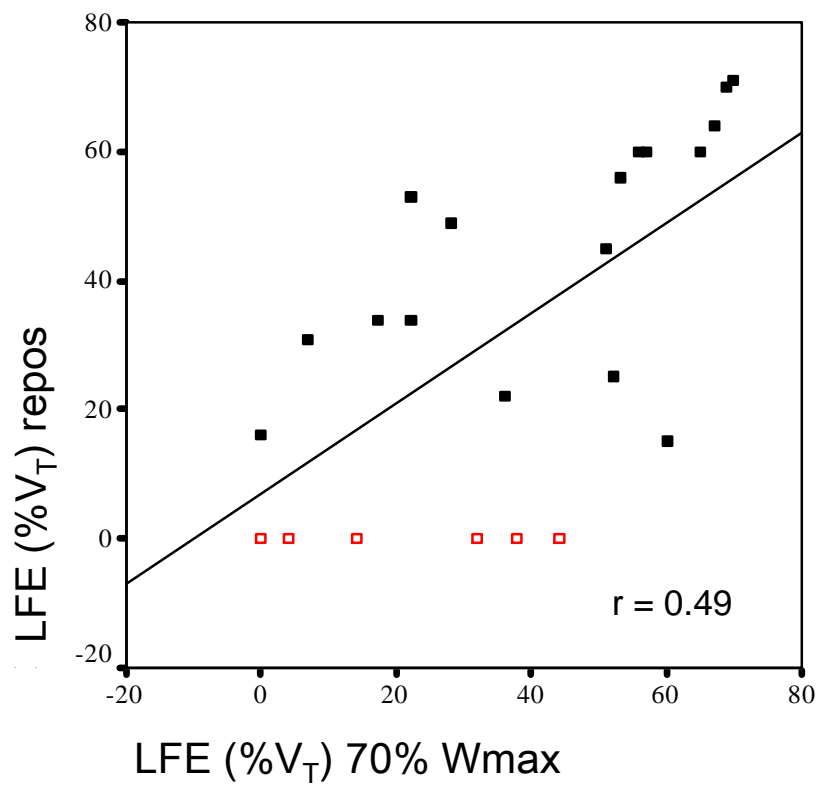
	Sense LFE (n = 6)			Amb LFE (n=19)		
	repòs	50% W_{max}	70% W_{max}	repòs	50% W_{max}	70% W_{max}
V_E (l/min)	15 (2)	25 (2) [†]	30 (3) [†]	17 (1)	30 (2) [†]	35 (2) [†]
V_T (ml)	861 (112)	1081 (93)	1164 (125)*	852 (43)	1059 (38)*	1146 (44) [†]
V_T (% FVC)	28 (5)	35 (4)	38 (4)*	27 (2)	34 (2)	35 (2)*
FR (rpm)	19 (3)	24 (2)	26 (2)	21 (1)	28 (1) [†]	31 (2) [†]
T_I/T_{TOT} (%)	43 (2)	38 (2)	39 (1)	39 (1)	37 (1)	36 (1)
V_T/T_I (l/s)	0.59 (0.06)	1.38 (0.08) [†]	1.28 (0.12) [†]	0.75 (0.05)	1.09 (0.06) [†]	1.63 (0.09) [†]
V_T/T_E (l/s)	0.44 (0.06)	0.80 (0.06) [†]	0.82 (0.09) [†]	0.47 (0.05)	0.67 (0.05) [†]	0.93 (0.07) [†]
LFE (% V_T)	0	14 (8)	22 (8)	46 (5) [‡]	49 (4) [‡]	43 (6)
EILV (%FVC)	75 (3)	86 (3) [†]	90 (1) [†]	72 (2)	86(1) [†]	87 (2) [†]
EELV (%FVC)	55 (4)	60 (5)	64 (3) [†]	51 (2)	61 (2) [†]	60 (2) [†]

*p< 0.05 respecte al valor en repòs; † p< 0.01 respecte al valor en repòs;

‡ p< 0.05 respecte al grup sense LFE en repòs.

LFE: Limitació del Flux Espiratori; V_E : ventilació; V_T : volumen circulant; FR: freqüència respiratòria; rpm: respiracions per minut; T_I/T_{TOT} : temps inspiratori dividit pel temps total de durada del cicle respiratori; V_T/T_I : flux inspiratori promig; V_T/T_E : flux espiratori promig; EILV: volum tele-inspiratori; EELV: volum tele-inspiratori (els dos darrers s'expressen com % de la FVC de referència).

Figura 5. Correlació entre el grau de limitació del flux espiratori (LFE) en repòs i al 70% de la càrrega màxima (Wmax). Els quadres blancs representen els individus sense LFE en repòs i els negres els que presentaven LFE en repòs. VT: volum circulant; r: rho de Spearman, $p \leq 0.05$.



Volums pulmonars durant l'exercici en pacients amb MPOC evolucionada.

Els pacients mostraven en repòs hiperinflació i atrapament aeri moderats, independentment de la presència o no de LFE (taules 4 i 6). Efectivament, la capacitat inspiratòria fou del 80% v. ref en els individus amb LFE vs. 76% v. ref. en aquells sense LFE ($p > 0,05$). Des d'un punt de vista funcional la gravetat de la malaltia era similar en els pacients amb i sense LFE (el FEV₁, TLC i KCO eren comparables en % v.ref., taula 4). Aquest fet ens permet induir que possiblement l'increment en el volum d'equilibri elàstic, característic de la MPOC greu i que n'explica en bona part l'augment de la capacitat residual funcional en repòs,^{13 - 16} fos semblant en els dos grups, i per tant també ho fossin els volums pulmonars operatius (EELV i EILV) en repòs (taula 6). Aquest resultat sembla contradir l'associació trobada per Díaz i cols.⁶¹ entre LFE (detectada amb el mètode de NEP) i reducció de la capacitat inspiratòria en repòs. Però l'anàlisi de les característiques dels pacients amb i sense LFE estudiats per aquests autors posa de manifest un marcat deterior espiromètric dels primers respecte als segons (a manca de dades sobre la difusió alvèolo-capilar) que podria ser determinant de que la hiperinflació només fos evident en els pacients amb LFE.

Amb la hiperventilació de l'exercici l'EELV va augmentar significativament en 20 pacients (84%). Els 5 que no desenvoluparen HD no es diferenciaven estadísticament dels que sí que ho van fer en les variables estudiades. Tres d'ells presentaven un nivell important de LFE ($>50\% V_T$) tant en situació basal com durant l'exercici, un sols en mostrava al 70% W_{max} i el darrer fou l'únic en que no es detectà LFE en cap dels nivells d'exercici estudiats i tenia el major

EELV en repòs (55% de la FVC de referència). En el grup l'increment del EELV fins al 70% W_{max} fou de 0,388 l de promig (marges: -0,15 a 1,03 l). La figura 6 mostra esquemàticament els canvis en els volums pulmonars operatius dels 25 pacients.

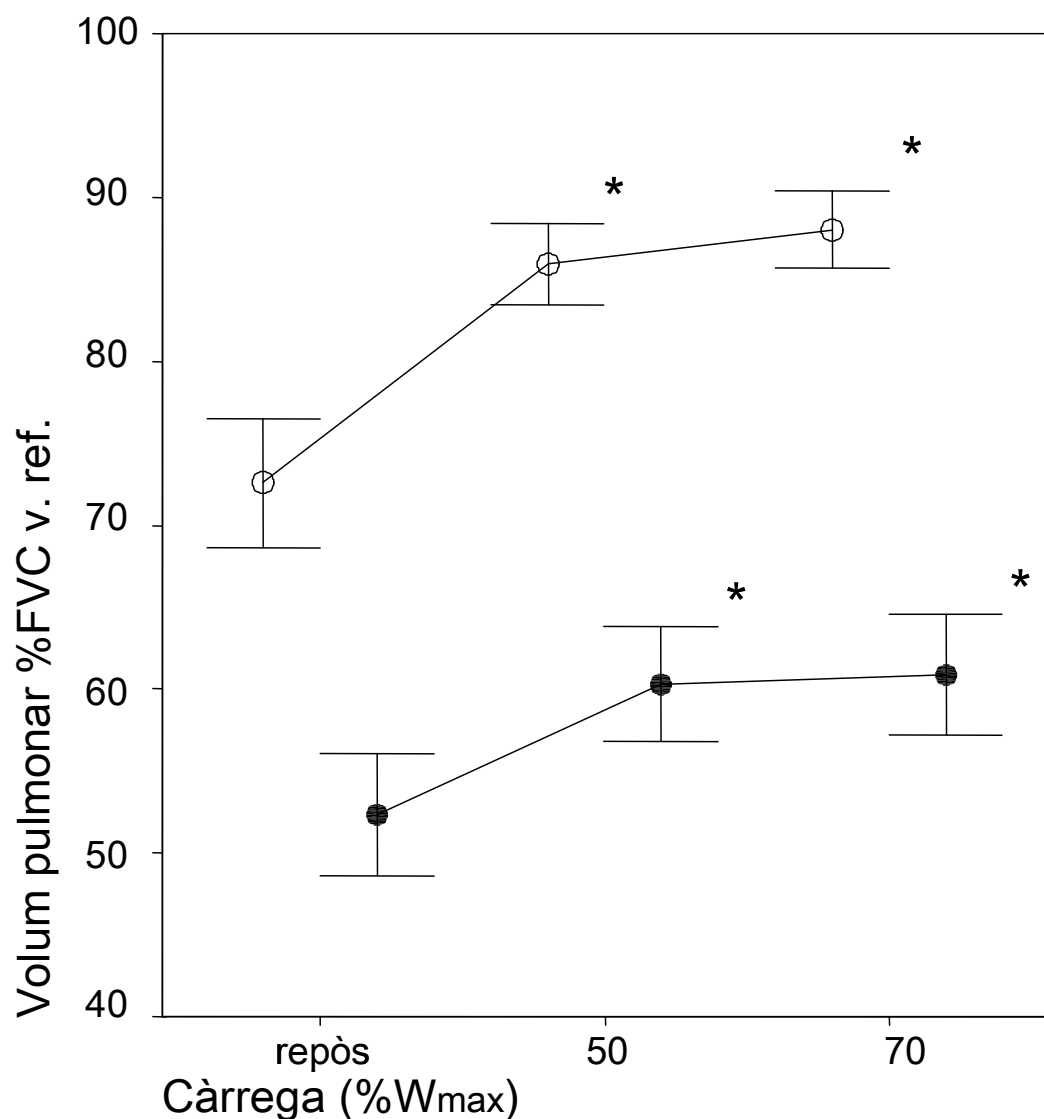
Els mecanismes que afavoreixen el desenvolupament de HD actuen per dues vies: a) dificultant l'expiració (l'increment de la resistència de les vies aèries, la contracció persistent de la musculatura inspiratòria durant l'expiració i l'adaptació crònica de les fibres musculars del diafragma al treball a curta longitud) o b) escurçant el temps espiratori (s'ha proposat que un mecanisme reflex finalitzaria l'expiració en ser abastat el flux espiratori màxim o LFE).^{16, 103} Te un valor confirmatori de la importància d'aquests mecanismes la troballa en els nostres pacients que un major EELV al 70% W_{max} s'associà amb més obstrucció i atrapament aeri en repòs (taula 7), resultats que coincideixen amb els d'estudis previs.^{3, 12, 13, 16}

Però resulta interessant la troballa que al 70% W_{max} el EELV i el percentatge del V_T afectat per la LFE es correlacionaven inversament (ρ : -0,42, $p < 0,005$, taula 7). Aquesta associació negativa pot semblar contradictòria amb el fet que la LFE estigui implicada en el desenvolupament de la HD, però no ho és en realitat: la LFE pot induir HD (assolir el màxim flux espiratori només és possible incrementar-lo augmentant el volum pulmonar operatiu, i com a conseqüència el flux espiratori màxim), però l'aproximació a la capacitat pulmonar total disminuirà el segment de la corba flux-volum que presenti LFE (en absència de canvis en l'esmentada corba). En altres paraules: els pacients que utilitzen menys les seves reserves de flux espiratori (mostrant menys LFE), usen més

les de volum (desenvolupant més HD). La figura 7 il·lustra esquemàticament les interrelacions entre ambdós fenòmens.

Una de les preguntes que ens plantejàvem en el present estudi era si els pacients amb MPOC greu o molt greu utilitzen totes les seves reserves de flux espiratori (assolint LFE) o usen precoçment el seu volum de reserva inspiratòria (HD) per incrementar la V_E durant l'exercici, quines variables poden intervenir en el comportament fisiològic desenvolupat i determinar possibles diferències al respecte entre individus. Si l'increment del EELV fos només una resposta "obligada" al límit imposat per la LFE no s'observaria HD en absència d'aquella. Però els nostres resultats, i també els d'altres autors, indiquen que ambdós fenòmens es poden presentar aïlladament (ex: LFE sense HD i a l'inrevés), i també que sovint la LFE no afecta completament la corba flux-volum (no s'esgota la "reserva de flux") quan ja s'observa HD.^{14 - 16, 51, 78} Aquests fets donen suport a que, a part la LFE, d'altres mecanismes resultin rellevants en les variacions del volum pulmonar operatiu en pacients amb MPOC avançada, de la mateixa manera que en pacients asmàtics la broncoconstricció es pot traduir en HD en absència de LFE.¹⁰⁴ El present estudi apunta cap a la possible intervenció dels músculs espiratoris en la MPOC avançada durant l'exercici, com s'exposa en el següent apartat.

Figura 6. Evolució dels volums pulmonars segons la càrrega d'esforç en els 25 pacients. El 100% de la Capacitat vital forçada (FVC) correspon al volum pulmonar total (TLC). Els punts representen el promig dels pacients (blancs per al volum tele-inspiratori - EILV, negres per al tele-espiratori - EELV) i les línies d'interval l'error estandard. La distància entre EILV i EELV a cada nivell de càrrega representa el volum circulant. * $p < 0.05$ respecte al valor en repòs.

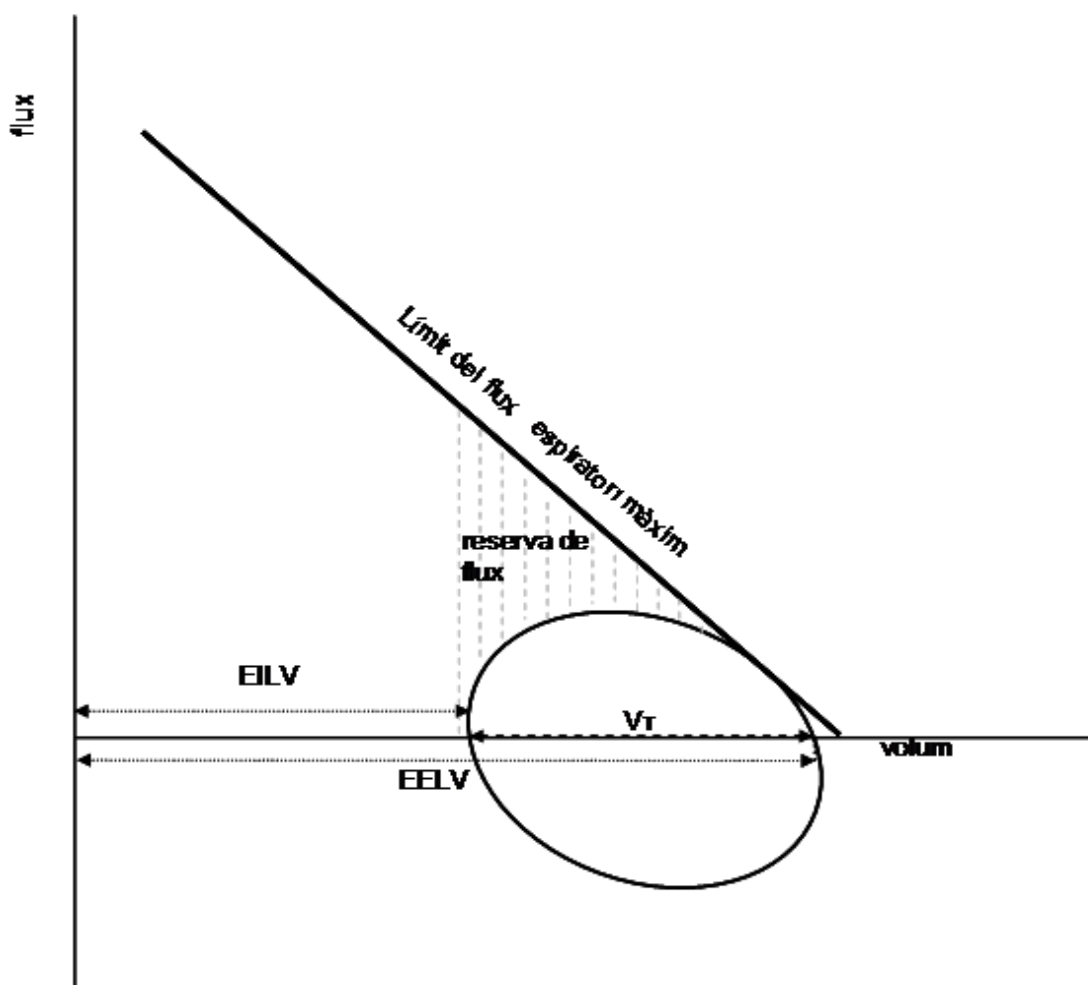


Taula 7. Correlacions significatives del EELV en l'exercici al 70% de la càrrega màxima.

Variables	rho
FVC (% ref.)	-0.43
FEV1 (% ref.)	-0.67
RV/TLC (%)	0.58
PM6m (metres caminats)	-0.43
W_{max} (% ref.)	-0.48
VO_{2 max}/Kg (ml.min ⁻¹ .Kg ⁻¹)	-0.52
VO_{2 max}/Wmax (ml.Kpm)	0.42
Plth_{max} (cm H ₂ O)	-0.43
PEth_{max} (cm H ₂ O)	-0.42
LFE 70% W_{max} (%V _T)	-0.42

EELV: volum telespiratori o End-expiratory lung volume, expressat en percentatge del valor de referència de la FVC del pacient. FVC: capacitat vital forçada; FEV₁: volum espiratori forçat en el primer segon; PM6m: prova de la marxa de 6 minuts; VO_{2 max}: consum màxim d'oxigen; W_{max}: càrrega màxima en la prova d'exercici incremental; Plth_{max}: pressió inspiratòria màxima tolerada en la prova de càrrega incremental; PEth_{max}: pressió espiratòria màxima tolerada en la prova de càrrega incremental. LFE 70% W_{max} (%V_T): Limitació del Flux Espiratori en percentatge del volum circulant. Per totes les correlacions p< 0.05.

Figura 7. Representació esquemàtica d'una corba flux-volum en respiració espontània (V_T). El flux espiratori (positiu a la gràfica) pot incrementar-se utilitzant la reserva de flux fins assolir el límit del flux espiratori màxim, al contactar amb el qual es presenta el fenomen de limitació del flux espiratori (LFE) en la part corresponent de la corba flux-volum. L'opció alternativa és usar el volum de reserva inspiratòria o volum tele-inspiratori (EILV) i incrementar el volum telespiratori (EELV) desenvolupant hiperinflació dinàmica (HD), cosa que permet incrementar el flux espiratori sense assolir la situació de LFE. En presència de LFE màxima (prop del 100% del V_T) l'única opció és la HD.



Relació de la LFE i els canvis en els volums pulmonars amb la funció dels músculs respiratoris en pacients amb MPOC evolucionada.

Vam observar que durant l'exercici submàxim existia una relació moderada i significativa entre major HD i una menor resistència de la musculatura espiratòria en els pacients estudiats, prèviament no descrita a la literatura mèdica consultada. Aquesta afirmació es fonamenta en les següents troballes:

- Els 6 pacients, ja mencionats anteriorment, que reduïren lleugerament el nivell de LFE al 70% W_{max} (inversament relacionat amb el EELV en l'exercici, figura 5 i taules 7 i 8) respecte al de repòs, només es diferenciaven de la resta en que la resistència dels seus músculs espiratoris era significativament menor: la càrrega espiratòria dintell que van tolerar en la prova incremental ($PEth_{max}$) va ser de 56 ± 8 cm H_2O (43 ± 2 en percentatge de la $P_{E_{max}}$) vs. 71 ± 6 cm H_2O ($p=0.013$) i 56 ± 5 % $P_{E_{max}}$ ($p=0.005$) respectivament en la resta de pacients.
- Al 70% de W_{max} el grau de LFE i l'EELV dels 25 pacients es correlacionaven amb la $PEth_{max}$ (taules 7 i 8)
- L'anàlisi multivariant seleccionà el FEV_1 , la $PEth_{max}$ i el grau de LFE al 70% W_{max} com variables independents explicatives de la variabilitat del EELV en valor absolut per aquell nivell d'exercici (R^2 del model = 0.74), quedant excloses altres variables de funció pulmonar o muscular i les antropomètriques (taula 9).
- L'increment de l'EELV en relació amb el de ventilació entre el 50% i el 70% de la càrrega màxima, que anomenarem coeficient d'HD, s'associà

amb una menor resistència dels músculs espiratoris (veure taula 10), després d'ajustar per l'edat, alçada, pes, FVC, FEV₁, coeficient de difusió del monòxid de carboni (KCO= DLCO/ volum alveolar), P_{lmax} i P_{lthmax}.

Tot i que és sabut que en pacients amb MPOC els músculs abdominals intervenen sovint durant l'espiració en repòs i que el seu reclutament s'incrementa durant l'exercici, la disfunció muscular espiratòria que poden presentar aquest pacients és de més recent descripció i menys coneguda. Per altra banda gran part de la funció inspiratòria del diafragma en els pacients amb MPOC greu recau en els músculs accessoris.^{22, 23, 105} El nostre estudi indica que en situació, o proximitat immediata, d'assolir la LFE, el fer-ho en major grau, enlloc de recórrer a desenvolupar precoçment HD, s'associa amb una millor resistència (aguant) dels músculs espiratoris. Per contra la baixa resistència d'aquests està relacionada, i pot estar implicada, en el desenvolupament de més HD. La situació durant l'exercici és procliu al desenvolupament de fatiga d'aquests muscles, fet provat en sans però que encara no s'ha investigat convenientment en pacients amb MPOC.^{22, 105} Si es produís fatiga espiratòria amb l'exercici afavoriria l'augment del EELV, en afrontar una resistència de les vies aèries incrementada i l'activitat tònica post-inspiratòria del diafragma.¹⁶ Assumint que la LFE acota l'increment del flux espiratori, la disfunció dels muscles de la premsa abdominal podria "limitar" el flux espiratori durant l'exercici abans d'arribar al màxim, i així empitjorar la situació mecànica dels músculs inspiratoris.^{3, 14, 16, 17, 22} Diversos factors donen suport a la verossimilitud d'aquesta hipòtesi:

- 1) En pacients amb MPOC avançada els músculs espiratoris sovint mostren una resistència reduïda, tot i que solen tenir una força preservada o lleugerament disminuïda,^{105, 106} tal i com també observarem en els nostres pacients (taula 4).
- 2) S'han detectat signes electromiogràfics de fatiga en pacients amb MPOC enfrontats a càrregues espiratòries inferiors al 50% de la $P_{E_{max}}$.¹⁰⁵
- 3) Durant l'exercici, els grups musculars actius (perifèrics i respiratoris) competeixen pel flux sanguini i l'aport d'oxigen.^{3, 22, 93, 107} Ja que típicament en aquests pacients el consum màxim d'oxigen està reduït i el cost metabòlic del treball respiratori elevat,^{1-3, 20, 105} es pot veure compromesa l'energètica muscular a un o altre nivell.
- 4) Individus sans desenvolupen fatiga perllongada de la musculatura abdominal amb ventilacions d'entre el 55% i el 80% de la VVM mantingudes 2 minuts.^{3, 23} Els nostres pacients superaren tots el 55% VVM i 13 d'ells el 80% VVM mentre pedalaven al 70% de la W_{max} durant un mínim de 4 minuts.
- 5) Després d'un programa de rehabilitació amb reentrenament a l'exercici d'alta intensitat, pacients amb MPOC greu van reduir el seu EELV durant l'exercici, minvant el volum del compartiment abdominal, cosa que indica una superior intervenció dels músculs espiratoris.¹⁰⁸

La associació entre menor HD (i major LFE) i millor funció dels músculs espiratoris podria ser explicada alternativament per l'entrenament degut al

treball d'oposició a una major LFE en pacients més tolerants a aquesta. Aquest fet indicaria, en qualsevol cas, que aquests músculs són susceptibles de millorar funcionalment en ser exercitats adequadament, cosa que ja s'ha demostrat amb programes d'entrenament espiratori específics en pacients amb MPOC,^{109, 110} (veure annex I).

Els presents resultats, conjuntament amb els obtinguts amb l'entrenament específic espiratori, suggereixen que una millora de la funció dels músculs espiratoris podria disminuir la HD en aquells pacients amb MPOC avançada que tenen reserva de flux espiratori en part del V_T (percentatge baix o nul de LFE). La correlació entre major resistència dels músculs inspiratoris i menor EELV podria ser el resultat de l'elongació d'aquests músculs, amb la consegüent millora de la seva funció contràctil, en treballar enfront d'un menor volum pulmonar o bé d'un factor de confusió degut a la correlació coexistent entre funció dels músculs inspiratoris i espiratoris, que també observarem en els nostres pacients.¹⁶

Caldrà investigar més a fons la possibilitat de que els músculs espiratoris juguin un paper en l'estratègia de volum pulmonar operatiu – grau de LFE adoptada pels pacients amb MPOC greu al llarg de l'exercici.

Taula 8. Correlacions significatives de la LFE al 70% W_{max} .

Variables	rho
PM6m (metres caminats)	0.44
W_{max} (% ref.)	0.61
$VO_2 max/Kg$ (ml.min ⁻¹ .Kg ⁻¹)	0.43
$VO_2 max/W_{max}$ (ml.Kpm)	-0.42
Disp./W_{max} (Borg points/Kpm.min)	-0.49
Plth_{max} (cm H ₂ O)	0.52
PEth_{max} (cm H ₂ O)	0.46
Activitat SGRQ (units)	-0.56
EELV 70% W_{max} (% FVC v. ref)	-0.42

LFE 70% W_{max} (% V_T): Limitació del Flux Espiratori en percentatge del volum circulant. EELV: volum telespiratori o End-expiratory lung volume, expressat en percentatge del valor de referència de la FVC del pacient. PM6m: prova de la marxa de 6 minuts; $VO_2 max$: consum màxim d'oxigen; Disp: dispnea; W_{max} : càrrega màxima en la prova d'exercici incremental; Plth_{max}: pressió inspiratòria màxima tolerada en la prova de càrrega incremental; PEth_{max}: pressió espiratòria màxima tolerada en la prova de càrrega incremental. SGRQ: Saint George's Respiratory Questionnaire. Per totes les correlacions $p < 0.05$.

Taula 9. Regressió lineal múltiple per al volum telespiratori (EELV) en repòs i durant l'exercici.

Variable dependent	EELV pre-exercici		EELV al 50% Wmax		EELV al 70% Wmax	
	variable	beta	variable	beta	variable	beta
Variables independents	Pes	0.555	FEV1	0.772	FEV1	0.534
	Tlth₈₀	0.372	Tlth80	0.419	PEthmax	0.448
			PEthmax	0.317	LFE	0.306
R²	0.582		0.718		0.741	

EELV: volum tele-espiratori; LFE: Limitació del Flux Espiratori; PM6m: distància caminada a la prova de la marxa de 6 minuts; W_{max} : càrrega de treball màxima a la prova d'exercici incremental; Tlth₈₀: ventilació sostinguda enfront d'una càrrega inspiratòria del 80% de l'assolida a la prova incremental; FEV₁: volum espiratori forçat en el primer segon; PEth_{max}: pressió espiratòria màxima tolerada a la prova de càrrega incremental. Un valor positiu de beta indica associació amb una menor proximitat a la Capacitat Pulmonar Total (menor Hiperinflació Dinàmica).

Taula 10. Correlacions parcials significatives de la funció dels músculs espiratoris.

Variables dependents	Variables Independents i Coeficients de Correlació Parcial			
	Exercici		Dispnea i Qualitat de Vida	
P_Emax	W_{max}	0.62	MRC	-0.70
PEth_{max}	W_{max}	0.64	Símtomes	-0.56
	PM6m	0.59		SGRQ
	CHD	-0.78		

P_Emax: pressió espiratòria màxima; PEth_{max}: pressió espiratòria màxima tolerada a la prova de càrrega incremental; W_{max}: càrrega màxima a la prova d'exercici incremental; PM6m: distància caminada a la prova de la marxa de 6 minuts; CHD: coeficient d'hiperinflació dinàmica definit com a l'increment del volum telespiratori (EELV) dividit per l'increment en la ventilació durant l'exercici entre el 50 i 70% W_{max}; MRC: puntuació a l'escala de dispnea del Medic Research Council modificada. SGRQ: Saint George Respiratory Questionnaire. Per a totes les correlacions p < 0.05.

Relacions de la LFE, HD i funció dels músculs respiratoris amb la capacitat d'exercici, la dispnea i la qualitat de vida en pacients amb MPOC evolucionada .

Entre els objectius terapèutics en la MPOC, la malaltia respiratòria crònica més prevalent actualment en el nostre mitjà, s'inclouen el control dels símptomes, fonamentalment la dispnea, i la millora de la capacitat d'exercici i de la qualitat de vida.¹ És per tant molt important conèixer-ne les bases fisiopatològiques i monitoritzar aquests paràmetres en el curs evolutiu de la malaltia. Nosaltres vam mesurar la dispnea crònica, relacionada amb l'activitat habitual, mitjançant l'escala modificada del Medical Research Council (MRC),¹⁰¹ la capacitat d'exercici màxim o pic determinada mitjançant una cicloergometria incremental d'extremitats inferiors (veure taula 5)⁷³ i la d'exercici submàxim mitjançant la prova de la marxa de 6 minuts (PM6m, taula 5),^{112 - 114} així com la intensitat de la percepció de dispnea que desencadenaren ambdues proves (escala de Borg, taula 5)¹¹⁵ i la qualitat de vida relacionada amb la salut (QVRS, taula 4) usant una eina específica per a pacients amb MPOC (Saint George's Respiratory Questionnaire, SGRQ).^{102, 116}

Les troballes més destacables del present estudi pel que fa a la relació de les variables "clíniques" respecte a les "fisiològiques" són les següents:

- Els 6 pacients sense LFE en repòs referien major dispnea (Borg) en el pic d'exercici (Figura 8) i una puntuació més alta (indicativa de pitjor situació) a l'escala d'impacte del SGRQ (taula 4) que els que no mostraven LFE en repòs.

- En els pacients que mostraven LFE en repòs, el percentatge de LFE ($\%V_T$) es correlacionà negativament amb la dispnea en l'exercici pic ($\rho = -0.48$, $p = 0.017$).
- La LFE ($\% V_T$) al $70\%W_{max}$ es correlacionà amb més capacitat d'esforç, menor dispnea màxima i millor QVRS (taula 8 i figura 9).
- L'increment de l'EELV durant l'exercici es correlacionà positivament amb la dispnea avaluada amb l'escala MRC ($\rho = 0.53$, $p = 0.008$), i un major EELV al $70\% W_{max}$ s'associà amb menor capacitat d'exercici (taula 7).
- La funció dels músculs espiratoris mostrà correlacions significatives (ajustades per edat, alçada, pes, FVC, FEV_1 , coeficient de difusió del monòxid de carboni ($KCO = DLCO / \text{volum alveolar}$), P_{lmax} i $Plth_{max}$) amb més capacitat d'esforç, menys dispnea i millor QVRS, com es mostra a la taula 10.

Les nostres dades indiquen que, en pacients amb MPOC greu o molt greu, sembla més avantatjós "tolerar" un alt percentatge de LFE que incrementar el volum pulmonar operatiu durant l'exercici. No dubtem que la LFE comporta efectes negatius sobradament descrits a la literatura: la pressió espiratòria excessiva pot reduir el retorn venós, incrementar la resistència vascular pulmonar i disminuir la despesa cardíaca.^{3, 19, 22} No obstant el balanç entre aquests i els secundaris a la HD excessiva (principalment la sobrecàrrega de la musculatura inspiratòria) sembla donar un pes superior a la darrera. En els nostres pacients no vam trobar l'associació positiva entre la LFE en repòs i la dispnea (MRC) descrita per Eltayara et al.²⁹ en un grup, tal com hem comentat anteriorment, que incloïa pacients amb un FEV_1 fins del 80% v.ref. D'acord amb aquests autors creiem que la traducció clínica de la LFE està mediada en

gran part per la HD,^{18, 26, 27, 49, 66} de la qual la LFE actua com a marcador en una població amb un ampli marge de graus d'obstrucció, però no en la nostra mostra seleccionada de pacients amb una intensa obstrucció, majoritàriament amb LFE i amb similar hiperinflació en repòs. La percepció de la dispnea influeix en la capacitat d'esforç i la QVRS, i es correlaciona directament amb el nivell de HD en pacients amb MPOC.^{18, 61} D'acord amb aquest fet, en els nostres pacients el major EELV, i una major LFE, durant l'exercici submàxim es van associar amb millors valors de les variables clíniques estudiades.

Les correlacions entre millor funció muscular espiratòria i les variables clíniques serien, al menys en part, explicables per la reducció de la HD a que contribuiria el millor funcionament dels músculs espiratoris, si es confirma la nostra hipòtesi en ulteriors estudis. També altres autors han trobat dades que donen suport a la intervenció del grau d'activació d'aquests músculs en la gènesi de la dispnea³⁰ i s'han demostrat amb el seu entrenament específic millores significatives, i clínicament rellevants, en dispnea, capacitat d'exercici i QVRS en pacients amb MPOC greu (annex I).^{109, 110}

Figura 8. Comparació de les variables de dispnea entre els individus amb i sense Limitació del Flux Espiratori (LFE) en repòs: dispnea promig al final de la cicloergometria incremental (quadres blancs) i al final de la prova de la marxa de 6 minuts (PM6m, quadres negres) mesurada amb l'escala de Borg; dispnea promig segons l'escala MRC modificada (cercles negres, la línia de punts indica el límit màxim de l'escala); les línies representen l'error estandard (SE). * $p < 0.05$ entre grups.

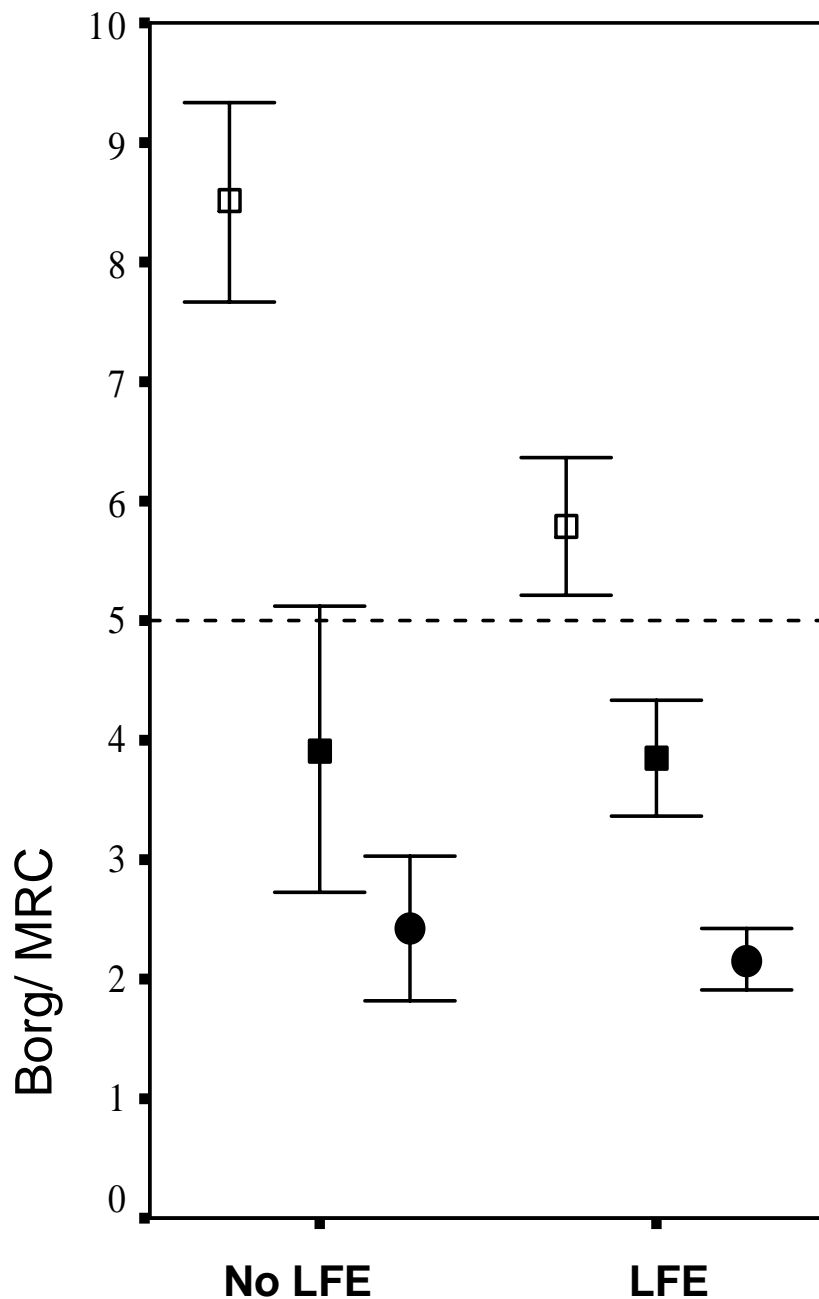
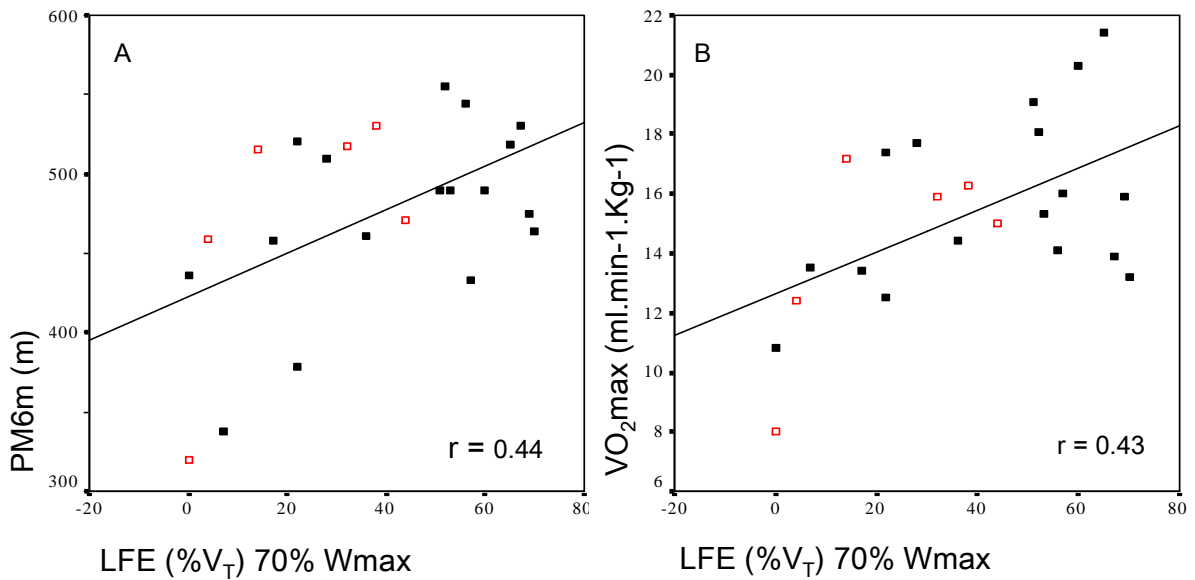


Figura 9. Correlació entre el grau de limitació del flux espiratori (LFE) al 70% de la càrrega màxima (W_{max}) amb la distància recorreguda en la prova de la marxa de 6 minuts (PM6m; gràfic A) i el consum pic d'oxígen (VO_{2max} ; gràfic B). Els quadres blancs representen els individus sense LFE en repòs i els negres els que presentaven LFE en repòs. V_T : volum circulant; r : rho de Spearman, $p \leq 0.05$.



Conclusions

a) Els homes joves sans, ciclistes entrenats, amb bona forma física i gran capacitat aeròbica, durant l'exercici progressiu màxim limitat per símptomes:

1. No presenten habitualment LFE, fins i tot en el pic d'exercici.
2. El seu EELV habitualment disminueix des de l'inici de l'exercici fins al 50% - 75% de la càrrega màxima i progressivament retorna al nivell pre-exercici, que assoleix prop del màxim. L'EILV incrementa progressivament al llarg de l'exercici i pot arribar a nivell de la capacitat pulmonar total.
3. Donat que els canvis dels volums pulmonars descrits es produeixen en absència de LFE, altres factors diferents d'aquesta han de ser els causants de l'increment final del EELV.

b) En pacients amb MPOC greu o molt greu

1. La LFE és present en repòs en molts, però no en tots els casos, i en quantitat variable. Amb l'exercici submàxim moderat a intens s'incrementa el nombre de casos en que s'observa LFE, tot i que ocasionalment pot no assolir-se, i sol incrementar-se el percentatge del volum circulant en que s'objectiva la LFE, que segueix essent variable.
2. Durant l'exercici submàxim moderat a intens els volums pulmonars operatius s'incrementen globalment en la majoria, però no en tots els casos.
3. La LFE i el EELV durant l'exercici intens es relacionen inversament de manera inversa, indicant que l'ús de la reserva de flux o de volum són

mecanismes alternatius i complementaris per incrementar la ventilació.

Els tres factors relacionats de manera independent amb el EELV assolit al 70% de la càrrega màxima són el grau d'obstrucció (FEV_1), el percentatge de LFE i la resistència (aguant) dels músculs espiratoris.

4. La major resistència dels músculs espiratoris s'associa amb l'estratègia ventilatòria consistent a reduir la HD i incrementar el nivell de LFE durant l'exercici, cosa que suggereix que la disfunció d'aquest múscles observada en aquests pacients podria estar implicada en part en el desenvolupament de major HD.
5. Els pacients amb LFE en repòs no tenen una pitjor situació clínica (dispnea, capacitat d'exercici i qualitat de vida relacionada amb la salut) que aquells que no en presenten, i s'observa una tendència en sentit contrari. L'estratègia descrita de minvar la HD a costa d'experimentar una major LFE en l'exercici moderat-intens sembla clínicament més avantatjosa, ja que s'associa a menor dispnea, superior capacitat d'exercici i millor qualitat de vida.

Bibliografía

1. Polkey MI, Rabe KF. Chicken or egg: physical activity in COPD revisited. *Eur Respir J* 2009; 33: 227-229.
2. Casan P. Deporte y pulmón. *Arch. Bronconeumol.* 1990; 26:7-8.
3. Whipp BJ, Pardy RL. Breathing during exercise. In A. Fishman ed. *Handbook of Physiology. The Respiratory System.* Bethesda, MD. American Physiology Society, 1986, sect. 3, vol. III, pt. 2, chap. 19, p. 605-629.
4. Fry DL, Ebert RV, Stead WW and Brown CC. The mechanics of pulmonary ventilation in normal subjects and in patients with emphysema. *Am J. Med.* 1954; 16: 80-97.
5. Hyatt RE, Schilder DP, Fry DL. Relationship between maximum expiratory flow and degree of lung inflation. *J. Appl. Physiol* 1958; 13: 331-336.
6. Hyatt RE. Forced expiration. In A. Fishman ed. *Handbook of Physiology. The Respiratory System.* Bethesda, MD. American Physiology Society, 1986, sect. 3, vol. III, pt. 2, chap. 19, p. 295-314.
7. Mead J, Turner JM, Macklem PT, Little JB. Significance of the relationship between lung recoil and maximum expiratory flow. *J Appl Physiol* 1967; 22 95-108.

8. Pride NB, Permutt S, Riley RL, Bromberger-Barnea B. Determinants of maximal expiratory flow from the lungs. *J Appl Physiol* 1967; 23: 646-662.
9. Dawson SV, Elliott EA. Use of the choke point in the prediction of flow limitation in elastic tubes. *Federation Proc* 1980; 39:2765-2770.
10. Mead J. Expiratory flow limitation: a physiologist's point of view. *Federation Proc* 1980; 39:2771-2775.
11. Wave-speed and viscous flow limitation. Wilson TA, Rodarte JR, Butler JP. In A. Fishman ed. *Handbook of Physiology. The Respiratory System*. Bethesda, MD. American Physiology Society, 1986, sect. 3, vol. III, pt. 2, chap. 5, p. 55-61.
12. Olafsson S, Hyatt RE. Ventilatory mechanics and expiratory flow limitation during exercise in normal subjects. *J Clin Invest* 1969; 564-573.
13. Pride NB and Milic-Emili J. Lung mechanics. In P. Calverley and N. Pride eds. *Chronic obstructive Lung Disease*. London, UK: Chapman Hall, 1995, p. 135-160.
14. Morris MJ, Madgwick RG, Lane DJ. Difference between functional residual capacity and elastic equilibrium volume in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 1996; 51: 415-419.
15. Pellegrino R, Brusasco V, Rodarte JR, Babb TG. Expiratory flow limitation and regulation of end-expiratory lung volume during exercise. *J Appl Physiol* 1993; 74: 2552-2558.

16. Demedts M. Mechanisms and consequences of hyperinflation. *Eur Respir J* 1990; 3: 617-618.
17. Decramer M. Hyperinflation and respiratory muscle interaction. *Eur Respir J* 1997; 10: 934-941.
18. O'Donnell DE. Hyperinflation, dyspnea, and exercise intolerance in chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Am Thorac Soc* 2006; 3: 180-184.
19. Macklem PT. Exercise in COPD: damned if you do and damned if you don't. Recruitment of the expiratory muscles by COPD patients during exercise. *Thorax* 2005; 60: 887-888.
20. Aliverti A, Macklem PT. How and Why exercise is impaired in COPD. *Respiration* 2001; 68: 229 - 239
21. Macklem PT. Circulatory effects of expiratory flow-limited exercise, dynamic hyperinflation and expiratory muscle. *Eur Respir Rev* 2006; 15: 80-84.
22. Romer LM and Polkey MI. Exercise-induced respiratory muscle fatigue: implications for performance. *J Appl Physiol* 2008; 104: 879-888.
23. Kyroussis D, Mills GH, Polkey MI, Hamngard CH, Koulouris N, Green M, Moxham J. Abdominal muscle fatigue after maximal ventilation in humans. *J Appl Physiol* 1996; 81: 1477-1483.
24. Fuller D, Sullivan J, Fregosi RF. Expiratory muscle endurance performance after exhaustive submaximal exercise. *J Appl Physiol* 1996; 1495-1502.

25. American Thoracic Society. Dyspnea. Mechanisms, assessment, and management: a consensus statement. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 159: 321-340.
26. O'Donnell DE, Revill SM, Webb A. Dynamic hyperinflation and exercise intolerance in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: 770-777.
27. O'Donnell DE y Webb KA. Exertional breathlessness in patients with chronic flow-limitation. *Am Rev Respir Dis* 1993, 148:1351-1357.
28. Koulouris NG, Valta P, Lavoie A, Corbeil C, Chassé M, Braidly J, Milic-Emili J. A simple method to detect expiratory flow limitation during spontaneous breathing. *Eur Respir J* 1995; 8: 306-313.
29. Eltayara L, Becklake MR, Volta CA, Milic-Emili J. Relationship between chronic dyspnea and expiratory flow limitation in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 154: 1726-1734.
30. Kayser B, Sliwinski P, Yan S, Tobiasz M, Macklem PT. Respiratory effort sensation during exercise with induced expiratory-flow limitation in healthy humans. *J Appl Physiol* 1997; 83:936-947.
31. Marin JM, Montes de Oca M, Rassulo J, Celli BR. Ventilatory drive at rest and perception of exertional dyspnea in severe COPD. *Chest* 1999; 115:1293-1300.
32. American Thoracic Society. Dyspnea. Mechanisms, assessment and management: a Consensus Statement. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159:321-340.

33. Kayser B, Sliwinski P, Yan S, Tobiasz M, Macklem PT. Respiratory effort sensation during exercise with induced expiratory-flow limitation in healthy humans. *J Appl Physiol* 1997; 83 : 936 - 947.
34. Grimby G, Saltin B, Wilhemsen L. Pulmonary flow-volume and pressure-volume relationship during submaximal and maximal exercise in young well-trained men. *Bull Physiopathol Respir* 1971; 7: 157-168.
35. Johnson BD, Saupe KW, Dempsey JA. Mechanical constraints on exercise hyperpnea in endurance athletes. *J Appl Physiol* 1992; 73 : 874 - 886.
36. Hyatt RE. The interrelationships of pressure, flow and volume during various respiratory maneuvers in normal and emphysematous subjects. *Am Rev Respir Dis* 1961; 83: 676-683.
37. D'Angelo E, Prandi E, Milic-Emili J. Dependence of maximal flow-volume curves on time course of preceding inspiration. *J Appl Physiol* 1993; 75 : 1155 - 1159.
38. Ingram RH Jr, Schilder DP. Effect of gas compression on pulmonary pressure, flow, and volume relationship. *J Appl Physiol* 1966; 21: 1821 - 1826.
39. Babb TG, Vigliano B, Hurley B, Staats B, Rodarte JR. Effect of mild-to-moderate airflow limitation on exercise capacity. *J Appl Physiol* 1991; 70: 223-230.
40. Beck KC, Staats BA, Babb TG, Hyatt RE. Dynamics of breathing during exercise. In: Exercise, Whipp BJ and Wasserman K eds. New York: Dekker, 1991; p. 67 - 97.

41. Stubbing DG, Pengelly LD, Morse JL, Jones NL. Pulmonary mechanics during exercise in normal males. *J Appl Physiol* 49: 506-510.
42. Stubbing DG, Pengelly LD, Morse JL, Jones NL. Pulmonary mechanics during exercise in subjects with chronic airflow obstruction. *J Appl Physiol* 49: 511-515.
43. Dubois, AB, Botelho SY, Comroe JH. A new method for measuring airway resistance in man using a body pletysmograph. *J. Clin. Invest.* 1956; 35: 327-332.
44. Hage R, Aerts JGJV, Verbraak AFM, van en Berg B, Bogaard JM. Detection of flow limitation during tidal breathing by the interruptor technique. *Eur Respir J* 1995; 8: 1910-1914.
45. Wellman JJ, Brown R, Ingram RH, Mead J, Mc Fadden ER. Effect of volume history on successive partial expiratory flow-volume maneuvers. *J Appl Physiol* 1976; 41: 153 – 158.
46. Ninane V, Leduc D, Kafi SA, Nasser M, Houa M, Sergysels R. Detection of expiratory flow limitation by manual compression of the abdominal wall. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163: 1326-1330.
47. ATS/ERS Workshoop Sumary. The raised volume rapid thoracoabdominal compression technique. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161: 1760-1762.
48. Valta P, Corbeil C, Lavoie A, Campodonico R, Koulouris N, Chassé M, Braidly J, Milic-Emili J. Detection of expiratory flow limitation during mechanical ventilation. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 150: 1311-1317.

49. Koulouris NG, Dimopoulou I, Valta P, Finkelstein R, Cosio MG, Milic-Emili J. Detection of expiratory flow limitation during exercise in COPD patients. *J Appl Physiol* 1997; 82: 723-731.
50. Olafsson S, Hyatt RE. Ventilatory Mechanics and Expiratory Flow Limitation during Exercise in Normal Subjects. *J Clin Invest* 1969; 48: 564-573.
51. Potter WA, Olafsson S, Hyatt RE. Ventilatory Mechanics and Expiratory Flow Limitation during Exercise in patients with obstructive lung disease. *J Clin Invest* 1969; 50: 910-918.
52. Grimby G, Saltin B, Wilhemsen L. Pulmonary flow-volume and pressure-volume relationship during submaximal and maximal exercise in young well-trained men. *Bull Physiopathol Respir* 1971; 7: 157-168.
53. Johnson BD, Reddan WG, Pegelow DF, Seow KC, Dempsey JA. Flow limitation and regulation of functional residual capacity during exercise in a physically active aging population. *Am Rev Respir Dis* 1991; 143:960-967.
54. Johnson BD, Reddan WG, Seow KC, Dempsey JA. Mechanical constraints on exercise hyperpnea in a fit aging population. *Am Rev Respir Dis* 1991; 143:968-977.
55. Hesser CM, Linnarsson, Fagraeus L. Pulmonary mechanics and work of breathing at maximal ventilation and raised air pressure. *J Appl Physiol* 1981; 50: 747-753.

56. Norton KI, Squires B, Norton LH, Craig NP, McGrath P, Olds TS. Exercise stimulus increases ventilation from maximal to supramaximal intensity. *Eur J Appl Physiol* 1995; 70: 115-125.
57. Boczkowski J, Murciano D, Pichot MH, Ferretti A, Pariente R, Milic-Emili J. Expiratory flow limitation in stable asthmatic patients during resting breathing. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156: 752-757.
58. Sulc J, Volta CA, Ploysongsang, Eltayara L, Olivenstein R, Milic-Emili J. Flow limitation and dyspnoea in healthy supine subjects during methacholine challenge. *Eur Respir J* 1999; 14: 1326-1331.
59. Koutsoukou A, Apostolos A, Stavrakakai-Kallergi C, Vassilakopoulos T, Lymberis A, Roussos Ch, Milic-Emili J. Expiratory flow limitation and intrinsic positive end expiratory pressure at zero positive end-expiratory pressure in patients with adult respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161: 1590-1596.
60. Murciano D, Ferretti A, Boczkowski J, Sleiman C, Fournier M, Milic-Emili J. Flow limitation and dynamic hyperinflation during exercise in COPD patients after single lung transplantation. *Chest* 2000; 118; 1248-1254.
61. Díaz O, Villafranca C, Ghezzi H, Borzone G, Leiva A, Milic-Emili J, Lisboa C. Role of inspiratory capacity on exercise tolerance in COPD patients with and without expiratory flow limitation at rest. *Eur Respir J* 2000; 16; 269 – 275.
62. Díaz O, Villafranca C, Ghezzi H, Borzone G, Leiva A, Milic-Emili J, Lisboa C Breathing pattern and gas exchange at peak exercise in COPD

patients with and without expiratory flow limitation at rest. *Eur Respir J* 2000; 16; 269 – 275.

63. Ferretti A, Giampiccolo P, Cavalli A, Milic-Emili J, Tantucci C. Expiratory flow limitation and orthopnea in massively obese subjects. *Chest* 2001; 119: 1401-1408.

64. Eltayara L, Ghezzo H, Milic-Emili J. Orthopnea and tidal expiratory flow limitation in patients with stable COPD. *Chest* 2001; 119: 99 – 104.

65. Goetghebeur D, Sarni D, Grossi Y, Leroyer C, Ghezzo C, Milic-Emili J, Bellet M. Tidal expiratory flow limitation and chronic dyspnoea in patients with cystic fibrosis. *Eur Respir J* 2002; 19: 492 – 498.

66. Boni E, Corda L, Franchini D, Chirolì P, Damiani GP, Pini L, Grassi V, Tantucci C. Volume effect and exertional dyspnoea after bronchodilator in patients with COPD with and without expiratory flow limitation at rest. *Thorax* 2002; 57: 528-532.

67. Koulouris NG, Retsou S, Kosmas E, Dimakou K, Malagari K, Mantzikopoulos G, Koutsoukou A, Milic-Emili J, Jordanoglou J. Tidal expiratory flow limitation, dyspnoea and exercise capacity in patients with bilateral bronchiectasis. *Eur Respir J* 2003; 21: 743-748.

68. Torchio R, Gulotta C, Perboni A, Ciacco C, Guglielmo M, Orlandi F, Milic-Emili J. Orthopnea and tidal expiratory flow limitation in patients with euthyroid goiter. *Chest* 2003; 124: 133 – 140.

69. Alvisi V, Tomislav M, Nesme P, Guérin C, Milic-Emili J. Acute effects of hyperoxia on dyspnea in hypoxemia patients with chronic airway obstruction at rest. *Chest* 2003; 123: 1038 – 1046.

70. Kosmas EN F, Milic-Emili J, Polichronaki A, Dimitroulis I, Retsou S, Gaga M, Koutosoukou A, Roussos Ch, Koulouris NG. Exercise-induced flow limitation, dynamic hyperinflation and exercise capacity in patients with bronchial asthma. *Eur Respir J* 2004; 24: 378 – 384.
71. Pechiari M, Pelucchi A, D'Angelo E, Foresi A, Milic-Emili J, D'Angelo E. Effect of heliox breathing on dynamic hyperinflation in COPD patients. *Chest* 2004; 125: 2075 – 2082.
72. Torchio R, Gulotta C, Greco-Lucchina P, Perboni A, Avonto L, Ghezzi H, Milic-Emili J. Orthopnea and tidal expiratory flow limitation in chronic heart failure. *Chest* 2006; 130: 472 – 479.
73. Jones N, Campbell EJM. *Clinical exercise Testinng*. Philadelphia, PA: Saunders, 1988.
74. Roca J, Sanchis J, Agustí-Vidal A, Segarra F, Navajas D, Rodríguez-Roisin R, Casan P, Sans S. Spirometric reference values from a mediterranean population. *Bull. Eur. Physiopathol. Respir.* 22: 217-224, 1986.
75. Kory R, Callahan R, Boren H, Syner J. The Veterans Administration Army Cooperative study of pulmonary function measurements. I Clinical spirometry in normal men. *Am. J. Med.* 30: 243-258, 1961.
76. Morales P, Sanchis J, Cordero PJ, Díez J L. Presiones respiratorias estáticas máximas en adultos. Valores de referencia en una población caucasiana mediterránea. *Arch Bronconeumol* 1997; 33: 213-219.

77. Babcock MA, Pegelow DF, Johnson BD, Dempsey JA. Aerobic fitness effects on exercise-induced low frequency diaphragm fatigue. *J Appl Physiol* 1996; 81; 2156 – 2164.
78. McClaran SR, Wetter TJ, Pegelow DF, Dempsey JA. Role of expiratory flow limitation in determining lung volumes and ventilation during exercise. *J Appl Physiol* 1999; 86: 1357- 1366.
79. Banzett R, Topulos G, Leith D, Natis C. Bracing arms increases the capacity for sustained hyperpnea. *Am Rev Respir Dis* 1983; 133 . 106 – 109.
80. Tantucci C, Duguet A, Ferretti A, Mehiri S, Arnulf I, Zelter M, Similowski T, Derenne JP, Milic-Emili J. Effect of negative expiratory pressure on respiratory system flow resistance in awake snorers and non snorers. *J Appl Physiol* 1999; 87: 969 – 976.
81. Liistro G, Veriter C, Dury M, Aubert G, Stanescu D. Expiratory flow limitation in awake sleep-disordered breathing subjects. *Eur Respir J* 1999; 14: 185 – 190.
82. Verin E, Tardif C, Portier F, Similowski T, Pasquis P, Muir JF. Evidence for expiratory flow limitation of extrathoracic origin in patients with obstructive sleep apnoea. *Thorax* 2002; 57: 423 – 428.
83. Van Meerhaeghe A, Delpire P, Stenuit P, Derkhofs M. Operating characteristics of the negative expiratory pressure technique in predicting obstructive sleep apnoea syndrome in snoring patients. *Thorax* 2004; 59: 883 – 888.

84. Baydur A, Wilkinson L, Mehdian R, Bhupinder B, Milic-Emili J. Extrathoracic expiratory flow limitation in obesity and obstructive and restrictive disorders. Effects of increasing negative expiratory pressure. *Chest* 2004; 125: 98 – 105.
85. Tamisier R, Wuyam B, Nicolle I, Pépin JL, Orliaguet O, Perrin CP, Lévy P. Awake flow limitation with negative expiratory pressure in sleep disordered breathing. *Sleep Med* 2005; 6: 205 – 213.
86. Insalaco J, Romano S, Marrone O, Salvaggio A, Bonsignore G. A new method of negative expiratory pressure test analysis detecting upper airway flow limitation to reveal obstructive sleep apnea. *Chest* 2005; 128: 2159- 2165.
87. Ferretti A, Giampiccolo P, Redolfi S, Mondini S, Cirignotta F, Cavalli A, Tantucci C. Upper airway dynamics during negative expiratory pressure in apneic and non-apneic awake snorers. *Respiratory Research* 2006; 7: 54.
88. Rouatbi S, Tabka Z, Dogui M, Abdelghani A, Guénard H. Negative expiratory pressure parameters can predict obstructive sleep apnea syndrome in snoring patients. *Lung* 2009; 187: 23 - 28.
89. Henke KG, Sharrat M, Pegelow D, Dempsey J. Regulation of end-expiratory lung volume during exercise. *J Appl Physiol* 1988; 64: 135 – 146.
90. Younes M, Kivinen G. Respiratory mechanics and breathing pattern during and following maximal exercise. *J Appl Physiol* 1984; 57: 1773- 1782.

91. Verges S, Schulz C, Perret C, Spengler CM. Impaired abdominal muscle contractility after high-intensity exhaustive exercise assessed by magnetic stimulation. *Muscle Nerve* 2006; 34: 423-30.
92. Taylor BJ, How SC, Romer LM. Exercise-induced abdominal muscle fatigue in healthy humans. *J Appl Physiol* 2006; 100: 1554-1562.
93. Romer LM, Miller JD, Haverkamp HC, Pegelow DF, Dempsey JA. Inspiratory muscles do not limit maximal incremental exercise performance in healthy subjects. *Respir Physiol Neurobiol* 2007; 156: 353 – 361.
94. Vergès S, Flore P, Nantemoz G, Lafaix PA, Wuyam B. Respiratory muscle training in athletes with spinal cord injury. *Int J Sports Med* 2009; Epub ahead of print.
95. Suzuki J, Sato M, Okubo T. Expiratory muscle training and sensation of respiratory effort during exercise in normal subjects. *Thorax* 1995; 50: 366 – 370.
96. Taylor BJ, Romer LM. Effect of expiratory muscle fatigue on exercise tolerance and locomotor muscle fatigue in healthy humans. *J Appl Physiol* 2008; 104: 1442 – 1451.
97. Quanjer PH, Tammeling GJ, Cotes JE, Pedersen DE, Peslin R, Yernault JC. Lung volumes and forced ventilatory flows. Report working party standardization of lung function tests. European Community for Steel and Coal. Official statement of the European Respiratory Society. *Eur Respir J* 1993; 6, suppl. 16: 5-40.

98. Roca J, Rodríguez-Roisin R, Cobo E, Burgos F, Pérez J, Clausen JL. Single breath carbon monoxide diffusing capacity (DLCO) prediction equations for a Mediterranean population. *Am Rev Respir Dis* 1990; 141: 1026-1032.
99. Martyn JB, Brown RH, Pare PD, Pardy RL. Measurement of inspiratory muscle performance with incremental threshold loading. *Am Rev Respir Dis* 1987; 135:919-923.
100. Orozco-Levi M, Gea J, Ferrer A, Mendez R, Ramírez-Sarmiento A, Maldonado D, Broquetas J. Expiratory muscles endurance in middle-aged healthy subjects. *Lung* 2001; 179: 93-103.
101. Mahler DA, y Harver A. Measurement of symptoms: the benchmark of treatment. Minimizing the effects of dyspnea in COPD patients. *J Respir Dis* 1987; 8:23-34.
102. Ferrer M, Alonso J, Prieto L, Plaza V, Monsó E, Marrades R, Aguar MC, Khalaf A, Anto JM. Validity and reliability of the St George's Respiratory Questionnaire after adaptation to a different language and culture: the Spanish example. *Eur Respir J* 1996; 9: 1160-1166.
103. Pellegrino R, Brusasco V, Rodarte JR, Babb TG. Expiratory flow limitation and regulation of end-expiratory lung volume during exercise. *J Appl Physiol* 1999; 74: 2552-2558.
104. Tantucci C, Ellaffi M, Duguet A, Zelter M, Similowski T, Derenne JP, Milic-Emili J. Dynamic hyperinflation and flow limitation during methacholine induced bronchoconstriction in asthma. *Eur Respir J* 1999; 14: 295-301.

105. Ramirez- Sarmiento A, Orozco-Levi M, Barreiro E, Méndez R, Ferrer A, Broquetas J, Gea J. Expiratory muscle endurance in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2002; 57: 132-136.
106. Man WD, Hopkinson NS, Harraf F, Nikoletou D, Polkey MI, Moxham J. Abdominal muscle and quadriceps strength in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2005; 60:718-722.
107. Simon M, LeBlanc P, Jobin J, Desmeules M, Sullivan MJ, Maltais F. Limitation of lower limb VO_2 during cycling exercise in COPD patients. *J Appl Physiol* 2001; 90: 1013-1019.
108. Georgiadou O, Vogiatzis I, Stratakos G, Koutsoukou A, Golemati S, Aliverti A, Roussos C, Zakyntinos S. Effects of rehabilitation on chest wall volume regulation during exercise in COPD patients. *Eur Respir J* 2007; 29:284-291.
109. Weiner P, Magadle R, Beckerman M, Weiner M, Berar-Yanay N. Specific expiratory training in COPD. *Chest* 2003; 124: 468-473.
110. Weiner P, Magadle R, Beckerman M, Weiner M, Berar-Yanay N. Comparison of specific expiratory, inspiratory and combined muscle training programs in COPD. *Chest* 2003; 124:1357-1364.
111. www.goldcopd.com. Global Initiative for Obstructive Lung Disease (GOLD). Global strategy for the diagnosis, management and prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. NHLBI/WHO Workshop report. Bethesda, National Heart, Lung and Blood Institute. Updated 2004.

112. Butland RJ, Pang J, Gross ER, Woodcock AA, Geddes DM. Two, six, and 12 minute walking tests in respiratory disease. *Br Med J* 1982; 284:1607-1608.
113. Guyatt GH, Pugsley SO, Sullivan MJ, Thompson PJ, Berman L, Jones NL, Fallen EL, Taylor DW. Effect of encouragement on walking test performance. *Thorax* 1984; 39:818-822.
114. 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.
115. American Thoracic Society. Dyspnea. Mechanisms, assessment and management: a Consensus Statement. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159:321-340.
116. Jones PW, Quirck FH, Baveystock CM. The St. George's Respiratory Questionnaire. *Respir Med* 1991; 85 (Suppl B):25-31.

Articles publicats

- 1. Mota S, Casan P, Drobnic F, Giner J, Ruiz O, Sanchis J, Milic-Emili J. Expiratory flow limitation during exercise in competition cyclists. J Appl Physiol 1999; 86: 611 – 616.**

Expiratory flow limitation during exercise in competition cyclists

SUSANA MOTA,¹ PERE CASAN,¹ FRANCHEK DROBNIC,² JORDI GINER,¹
OLGA RUIZ,² JOAQUÍN SANCHIS,¹ AND JOSEPH MILIC-EMILJ³

¹Departament de Pneumologia, Hospital de la Santa Creu i de Sant Pau, Universitat Autònoma
and ²Centre d'Alt Rendiment, Sant Cugat del Vallès, 08025 Barcelona, Spain; and

³Meakins-Christie Laboratories, McGill University, Montreal, Quebec, Canada H2X 2P2

Mota, Susana, Pere Casan, Franchek Drobnic, Jordi Giner, Olga Ruiz, Joaquín Sanchis, and Joseph Milic-Emilj. Expiratory flow limitation during exercise in competition cyclists. *J. Appl. Physiol.* 86(2): 611–616, 1999.—In some trained athletes, maximal exercise ventilation is believed to be constrained by expiratory flow limitation (FL). Using the negative expiratory pressure method, we assessed whether FL was reached during a progressive maximal exercise test in 10 male competition cyclists. The cyclists reached an average maximal O_2 consumption of $72 \text{ ml} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ (range: 67–82 $\text{ml} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$) and ventilation of 147 l/min (range: 122–180 l/min) (88% of preexercise maximal voluntary ventilation in 15 s). In nine subjects, FL was absent at all levels of exercise (i.e., expiratory flow increased with negative expiratory pressure over the entire tidal volume range). One subject, the oldest in the group, exhibited FL during peak exercise. The group end-expiratory lung volume (EELV) decreased during light-to-moderate exercise by 13% (range: 5–33%) of forced vital capacity but increased as maximal exercise was approached. EELV at peak exercise and at rest were not significantly different. The end-inspiratory lung volume increased progressively throughout the exercise test. The conclusions reached are as follows: 1) most well-trained young cyclists do not reach FL even during maximal exercise, and, hence, mechanical ventilatory constraint does not limit their aerobic exercise capacity, and 2) in absence of FL, EELV decreases initially but increases during heavy exercise.

negative expiratory pressure; exercise performance; dynamic hyperinflation

VENTILATION (\dot{V}_E) is not believed to limit the exercise capacity of healthy, untrained young individuals (4, 21, 25, 28). At maximal exercise in such subjects, there is a considerable ventilatory reserve, with \dot{V}_E amounting to 60–70% of maximum voluntary ventilation in 15 s (MVV_{15}), and expiratory flow limitation (FL) is seldom detected (21). Electromyographic signs of fatigue have been reported for peripheral but not respiratory muscles (28). However, for endurance-trained athletes who reach very high \dot{V}_E levels during exercise, ventilatory capacity may be a limiting factor. There is evidence in the literature for development of both FL (2, 8, 14) and respiratory muscle fatigue (2, 10, 29) in well-trained subjects, although its relevance has not been clearly established. Tidal FL constitutes a mechanical constraint for \dot{V}_E , and its presence implies that any further

increase in expiratory flow must take place at increased lung volume (14, 17, 25). This implies dynamic hyperinflation with a concomitant increase in inspiratory work and impaired inspiratory muscle function. Moreover, in the presence of FL, the intrathoracic expiratory pressures may surpass the maximal effective values, i.e., the critical pressures (P_{crit}) that allow maximal expiratory flow (\dot{V}_{max}) to be reached at each lung volume. This situation implies an unwarranted increase in expiratory muscle work as well as the possibility that expiratory flow will decrease paradoxically as a result of airway compression. Thus the presence of tidal FL during exercise may herald compromised \dot{V}_E .

In the past, detection of FL was difficult. Until recently, the method commonly used during exercise was to superimpose tidal and maximal flow-volume (FV) loops, by using inspiratory capacity (IC) maneuvers to determine the end-expiratory lung volume (EELV), as proposed by Hyatt in 1961 (11); FL was thought to be present when the individual expired along his or her maximal expiratory flow-volume (MEFV) curve. The validity of this technique, however, has been challenged on several grounds, leaving the assessment of FL in previous studies of athletes open to question. On one hand, thoracic gas compression artifacts (12) and differences in time-volume histories of spontaneous breathing cycles and forced vital capacity (FVC) render tidal and maximal FV curves noncomparable (6). The appreciable changes in respiratory mechanics that take place during exercise (14, 28) also make the superimposition of these curves inappropriate.

A simple alternative technique for detecting FL was recently described by Valta et al. (26). Negative expiratory pressure (NEP) is applied at the mouth, and the FV curve during the ensuing expiration is compared with that of the preceding breath. The NEP technique for detection of FL during mechanical ventilation was validated by concomitant determination of isovolume flow-pressure relationships. The NEP technique was later applied to assess FL at rest and during exercise in both normal subjects and patients with chronic obstructive pulmonary disease (17, 18). In the present study, we have used the NEP technique to assess whether highly trained cyclists exhibit FL during exercise progressing to exhaustion.

MATERIALS AND METHODS

Ten male competition cyclists were enrolled. Two were members of the National Spanish Mountain Bike Olympic

The costs of publication of this article were defrayed in part by the payment of page charges. The article must therefore be hereby marked "advertisement" in accordance with 18 U.S.C. Section 1734 solely to indicate this fact.

Team, and eight rode with the Catalan National Road Cycling Team. All were nonsmokers, and none had a history of respiratory disease.

Exercise test. A cycle ergometer with electromagnetic brake (Jaeger, Würzburg, Germany) was used for an incremental work test, which began with a warm-up period of 3–5 min at 100 or 200 W, followed by progressive load increases of 30 W every 3 min. The test ended at the point of peak exercise, which is defined as inability to maintain the load reached. Electrocardiographic monitoring was continuous. Ventilatory variables were recorded, and gas analysis was performed breath by breath by using a turbine pneumotachograph (linear response up to a flow of 20 l/s, with a precision of $\pm 2\%$ of scale) and a gas analyzer (Champion, Jaeger). The pneumotachograph and mouthpiece had a combined dead space of 35 ml. During the last minute of each exercise level, a NEP test was performed, followed immediately by an IC maneuver so that changes in EELV and end-inspiratory lung volume (EILV) could be assessed.

Lung function testing. Before the incremental exercise test, the MVV_{15} was determined by using a Fleisch no. 3 pneumotachograph (Datospir-100, Sibelmed, Barcelona, Spain). The best of three maneuvers was chosen for subsequent analysis. With the subject seated on the cycle ergometer, forced spirometry was performed before the exercise test by following recommended procedures. In eight subjects, spirometry was repeated within 10 min after the test was completed. Maximum inspiratory pressure was measured at residual volume with a manometer (model 163, Sibelmed). Maximum expiratory pressure was measured at total lung capacity (TLC) with the same device.

NEP technique. The system for applying NEP was similar to that described by Eltayara et al. (7), with the use of a Venturi device (Aeromech Devices, Almonte, Ontario) capable of generating a range of negative pressures when compressed gas is delivered through it. Gas was supplied from a tank through a flowmeter and an electrically operated valve that opened when a control box received a signal from the pneumotachograph, after a previously programmed delay after onset of expiration. The time that the valve remained open was also set by the control box. After the start of expiration, the system took ~ 100 ms to reach the desired negative pressure (-10 cmH₂O) (27). The Venturi device was placed at the distal end of the Fleisch no. 3 pneumotachograph that recorded the tidal FV loops. The signal recorded by the pneumotachograph was filtered and digitized at 100 Hz (Datospir-500, Sibelmed), and volume was obtained by numeric integration of the flow signal. The FV curves were monitored in real time by using a program that allowed successive FV curves to be superimposed and viewed (assuming equal lung volume at the start of expiration). In all instances, we recorded the FV loop of the breath during which NEP was applied and that of the preceding control breath. The data were stored on a floppy disk for subsequent analysis. In each case, NEP was applied after the Fleisch pneumotachograph and Venturi device were connected in series with the turbine transducer that measured \dot{V}_E during the exercise test (see Fig. 1). After connection, we waited the required number of cycles for the respiratory pattern to become regular, as observed by visual inspection of the tidal FV curves on the computer screen.

Data analysis. Expiratory FL was assessed both at rest and during exercise. NEP was applied throughout the tidal expiration, except for the initial 100-ms delay (see NEP technique). As previously described (26), we considered FL to be present when part of the tidal expiratory FV curve with NEP was superimposed on that of the preceding expiration. We then determined what percentage of the tidal volume (V_T) was

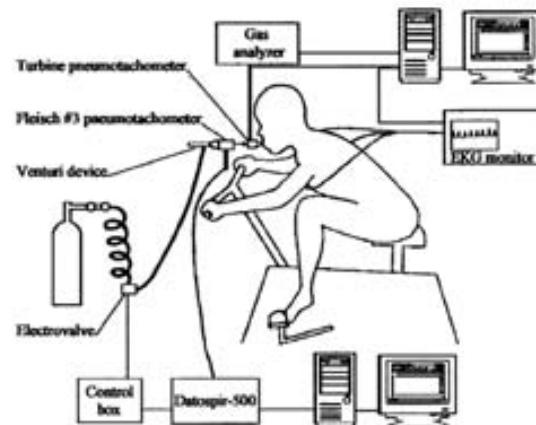


Fig. 1. Schematic diagram of equipment setup.

encompassed by FL (18, 26). Immediately after the NEP test, the subjects were asked to perform an IC maneuver to determine EELV in relation to TLC. When possible, the procedure was repeated at the same exercise level. When the observer saw that the subject had not taken a deep breath for the IC maneuver, the data were discarded.

Statistical analysis. Results are expressed as means with SD or range. To compare variables recorded at different times of testing, either a Wilcoxon *t*-test for comparison of two means or a Friedman test for multiple comparisons was used. The level of significance was $P < 0.05$.

RESULTS

The subjects' mean age was 21 yr (range: 16–33 yr). Their lung function data were within the normal range. Individual anthropometric and peak exercise data are shown in Table 1. Lung function data are given in Table 2. In the eight subjects in whom spirometry was repeated after exercise, forced expiratory volume in 1 s increased by 8% (range: 2–18%), and forced maximal midexpiratory flow increased by 12% (range: -2 –31%). Both increments were statistically significant. A nonsignificant tendency toward increase was observed for FVC.

Table 1. Individual anthropometric and peak exercise data

Subject No.	Age, yr	Height, cm	Weight, kg	HR _{max} , beats/min	$\dot{V}O_{2max}$, ml·kg ⁻¹ ·min ⁻¹	$\dot{V}O_{2max}$, %predicted
1	28	170	66	174	74	166
2	33	178	71	176	82	196
3	16	185	69	187	73	143
4	17	168	56	173	80	158
5	20	179	63	182	72	147
6	20	171	60	189	67	137
7	18	183	69	180	81	162
8	22	170	72	194	70	146
9	18	170	66	187	69	137
10	21	183	74	184	71	146
Mean \pm SD	21 \pm 5	176 \pm 7	67 \pm 6	183 \pm 7	72 \pm 6	151 \pm 19

%Predicted values are from Jones and Campbell (15). HR_{max}, maximal exercise heart rate; $\dot{V}O_{2max}$, maximal exercise O₂ uptake.

Table 2. Pre- and postexercise lung function data from 10 subjects

	Preexercise	%Increase Postexercise
FVC, liters	6.1 ± 0.8 (118 ± 9)	5 ± 6
FEV ₁ , liters	5.2 ± 0.7 (120 ± 12)	8 ± 6*
FEF _{25-75%} , l/s	5.5 ± 1.1 (115 ± 23)	12 ± 9*
MVV ₁₅ , l/min	168 ± 21 (90 ± 15)	
P _{i,max} , cmH ₂ O	127 ± 20 (117 ± 27)	
P _{E,max} , cmH ₂ O	178 ± 34 (141 ± 36)	

Values are means ± SD with corresponding values expressed as %predicted value in parentheses; *n* = 8 subjects for %Increase Postexercise. FVC, forced vital capacity; FEV₁, forced expiratory volume in 1 s; FEF_{25-75%}, forced maximal midexpiratory flow; MVV₁₅, maximal voluntary ventilation in 15 s; P_{i,max} and P_{E,max}, maximal inspiratory and expiratory pressures, respectively. For FVC, FEV₁, and FEF_{25-75%}, predicted values from Roca et al. (24); for MVV, predicted values from Kory et al. (16); for P_{i,max} and P_{E,max}, predicted values from Morales et al. (20). *Statistically significant difference from preexercise value (*P* < 0.05).

Exercise test. The group exercised on average for 23 ± 6 min and reached a maximal power of 380 W (range: 320–440 W). All athletes terminated the exercise test voluntarily because of inability to maintain the level reached. Maximum O₂ consumption averaged 72 ml·kg⁻¹·min⁻¹, and the maximum heart rate averaged 182 beats/min (151 and 92% of predicted maximum, respectively). Table 3 shows the ventilatory variables at maximal exercise. Peak V_E averaged 147 l/min (a mean of 88% of MVV₁₅). Breathing frequency increased gradually, to a greater extent during the final phases of exercise, when V_E had surpassed ~40% of MVV₁₅. The increase in V_T was faster in the initial stages and reached a plateau when V_E surpassed ~40% of MVV₁₅. In some subjects, however, V_T decreased at the end of the test. Mean inspiratory flow (ratio of V_T to inspiratory time) increased gradually from the resting level until maximum effort. The ratio of inspiratory time and total breath time also increased gradually, rising from 0.36 at rest to 0.50 at the final stages of exercise.

Airflow limitation and EELV-EILV changes. In nine athletes, FL was absent at all levels of exercise, whereas in one (subject 2) it was present only at peak exercise, encompassing 26% of V_T. Figure 2 shows the individual tidal FV curves at peak exercise for the 10 subjects studied. One subject's data (subject 8) was discarded for analysis of lung volume changes because of his inability to perform IC maneuvers correctly during heavy exercise. Figure 3 shows the mean changes in EELV and EILV data obtained for the remaining nine subjects, expressed as percentage of FVC at rest and at different exercise levels. During exercise, mean EELV decreased

initially by 0.76 liter (range: 0.29–1.77 liter), representing 13% (range: 5–33%) of preexercise FVC. Later in the test it rose again, such that at maximal exercise it was not significantly different from the resting level. In all but one cyclist, the maximum decrease in EELV took place before 75% of maximum load had been reached. Eight subjects had the same pattern. The ninth subject for whom IC data were available (subject 10) did not exhibit the terminal increase of EELV. The EILV increased gradually in all athletes, to reach an average of 97% of FVC. EILV reached TLC in four subjects, one of whom was the subject with FL.

DISCUSSION

The importance of V_E as a possible factor limiting the exercise capacity in highly fit individuals has not been clearly established. Three factors that potentially limit exercise capacity have been described: 1) diffusing capacity, 2) respiratory muscle aerobic capacity, and 3) expiratory FL (2, 4, 28). The question of whether well-trained normal young subjects attain FL during exercise has been addressed in previous studies as follows: using the technique of superimposing tidal FV with MEFV curves (method A) and based on comparison of the expiratory transpulmonary pressures achieved during exercise with the Pcrit at V_{max} (method B) (8, 14). Based on method B, Grimby et al. (8) found that, during exercise on a cycle ergometer, one subject attained Pcrit, whereas two did not. In all three subjects, the corresponding tidal FV curves impinged on the MEFV curve, suggesting the presence of FL. This discrepancy was probably caused in part by errors due to thoracic gas compression because both tidal and maximal FV curves were based on changes in volume obtained by integration of flow measured at the mouth (12). Because at rest and during exercise there is little thoracic gas compression, such errors can be corrected by comparing the tidal FV curves with MEFV curves obtained in a body plethysmograph (modified method A). Alternatively, thoracic gas compression can be taken into account by making a graded series of FVC maneuvers at varying expiratory efforts and drawing an outer envelope to get a composite MEFV curve, which will show little effect of gas compression (1, 4). Johnson et al. (14) used modified method A in eight endurance runners together with method B. They found that, during exercise on a treadmill, four athletes had attained Pcrit during maximal exercise, whereas another four did not. However, the results obtained with modified method A were discrepant in the sense that the tidal FV curves impinged on the preexercise MEFV curves at exercise levels at which the transpulmonary pressure during expiration did not attain Pcrit, as shown in Fig. 1 of Ref. 14. If the analysis had been made by using the postexercise MEFV curves, all eight runners should have reached FL even before maximal exercise, whereas, according to method B, FL was present in only four of them. These discrepancies are probably due to volume and time-dependent changes in airway resistance and lung recoil during the maximal inspiration before the FVC maneuver (6, 18). This

Table 3. Ventilatory variables at peak exercise

V _E , l/min	V _E , %MVV ₁₅	V _T , liters	V _T , %FVC	f _b , breaths/min	T _i /T _{tot}	V _T /T _i , l/s
147	88	2.87	47	52	0.50	4.78
Mean ± SD	± 16	± 0.47	± 8	± 11	± 0.01	± 0.66

V_E, ventilation; V_T, tidal volume; f_b, frequency of breath; T_i, inspiratory time; T_{tot}, total breathing time; T_i/T_{tot}, ratio of T_i to T_{tot}; V_T/T_i, ratio of V_T to T_i.

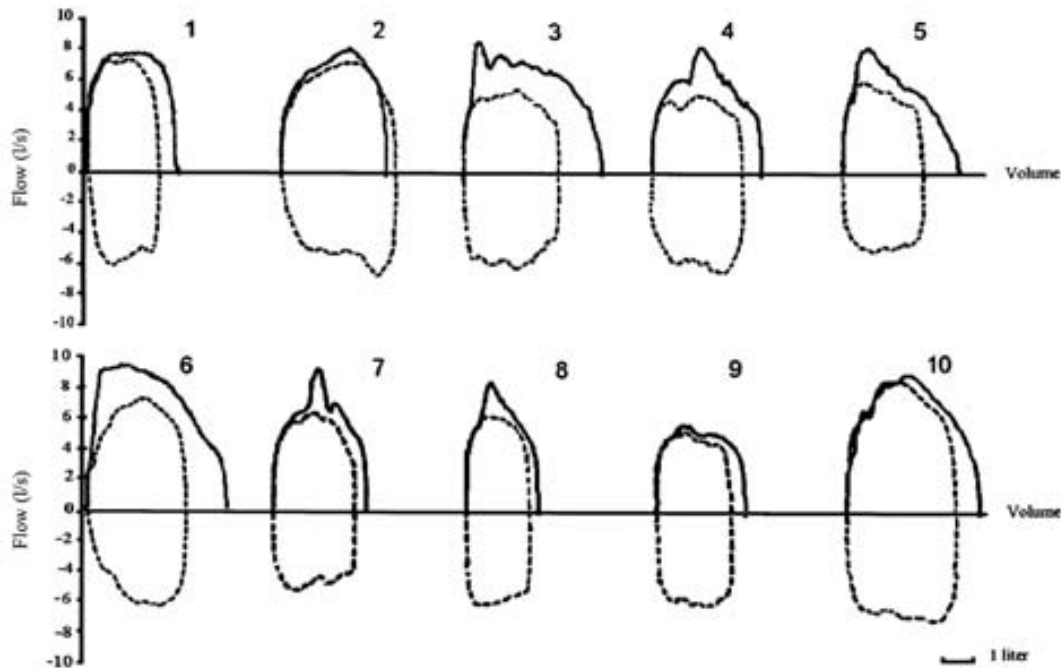


Fig. 2. Individual tidal flow-volume curves from 10 athletes (subjects 1-10) at maximal exercise before (dashed lines) and with negative expiratory pressure (solid lines).

implies that the maximal flows that can be reached during expiration depend on the volume and time history of the preceding inspiration. Because, by definition, the previous volume and time history vary between tidal and maximal inspiration, it follows that assessment of FL based on comparison of tidal FV with MEFV curves may lead to erroneous conclusions, even if errors due to thoracic gas compression are allowed for (5, 17, 18). No such problem pertains to the NEP

method because the control and NEP test breath have similar volume and time histories. The NEP method also takes into account changes in respiratory mechanics during exercise [mainly resulting in increased maximal flows, as shown by the comparison of pre- and postexercise MEFV curves in our study and previous studies (13, 14)]. Furthermore, the NEP method does not require a body plethysmograph because the intrathoracic pressure is the same during the control and NEP test breath (17). No study is yet available comparing results obtained with the modified *method A* with those obtained with the NEP method.

Although the results obtained with modified *method A* may be unreliable, those with *method B* probably provide a valid assessment of FL. Using this method, Johnson et al. (14) found evidence of FL in four out of eight endurance athletes, whereas we found that only one of our 10 competition cyclists (who reached O_2 consumption levels similar to those achieved by the runners of Johnson et al.) became flow-limited at maximal exercise. This discrepancy may reflect differences due to 1) the different methodology used in assessment of FL, 2) the different sport practiced by the athletes, and 3) the different type of exercise performed while FL was assessed (treadmill and a discontinuous protocol for the runners of Johnson et al. vs. cycle ergometer and a continuous progressive protocol for our athletes). Different exercises involve differences in body posture, with different postural activity of respiratory muscles. Arm support brings about changes in the

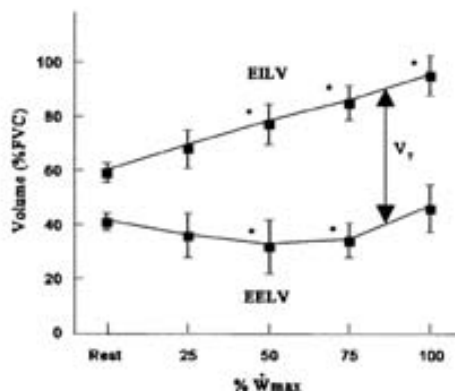


Fig. 3. Subdivisions of lung volume, expressed as %forced vital capacity (FVC) at rest and at different levels of maximal exercise (\dot{W}_{max}) in 9 cyclists. EILV and EELV, end-inspiratory and -expiratory lung volume, respectively; V_T , tidal volume. ■, Average value; bars, SD. *Significant difference from rest ($P < 0.05$).

shape of the thoracic cage and provides anchorage to the shoulder girdle muscles, thus increasing the maximal sustainable \dot{V}_E (3), and could also increase the \dot{V}_{max} values. Furthermore, near the end of the test some of our athletes stood over the pedals and extended their necks, strategies that may affect expiratory flows (19, 23). Individual characteristics such as gender and age should also be taken into account. The elastic recoil of the lung decreases with age, promoting the development of FL during exercise in elderly, healthy trained individuals and limiting their exercise capacity (13). This is consistent with our finding of FL only in the oldest subject of the group. Expiratory FL involves increased transpulmonary pressure without further increase in expiratory flow. Although we have not measured the transpulmonary pressures in our cyclists, detection of expiratory FL by the NEP method meets both criteria, because NEP increases transpulmonary pressure (17, 25).

Another noteworthy observation from our study pertains to the behavior of EELV and EILV. The group strategy consisted of decreasing EELV at first and then increasing it to reach, and sometimes surpass, the resting level, while EILV gradually approached, and in four cases reached, TLC. Various studies have shown, like ours, that light-to-moderate exercise in healthy individuals generally induces a variable decrease in EELV (8, 9, 14, 17, 29), a condition that enhances inspiratory muscle function and promotes elastic work during expiration. During exercise, there is a balance between factors that promote increased EELV (gradually increased EILV and shorter expiratory time) and decreased EELV (progressive decrease in inspiratory muscle braking and increase in expiratory muscle activity). Our findings suggest that, at the lower exercise levels, this balance favors a lower EELV, whereas with intense and prolonged exercise a higher EELV is attained. It has been suggested that, in the presence of FL, increasing ventilatory demand causes dynamic hyperinflation because of premature reflex ending of expiration due to dynamic airway compression (22). Changes in EELV similar to those seen in our subjects were previously found by Johnson et al. (14), who suggested that the terminal increase in EELV was related to the appearance of FL, as detected by the FV curve superimposition method. However, nine of our 10 subjects did not exhibit FL, and the remaining one showed FL only at peak exercise. Although FL per se does not explain the terminal increase in EELV observed in our study, it is possible that there are reflex mechanisms, which are triggered when an individual approaches FL, to avoid dynamic compression. Younes and Kivinen (29) studied healthy young individuals who were not competitive athletes but who performed a truly maximal exercise test and found changes in EELV and EILV similar to those in our study. Although FL was not assessed, it is unlikely that it occurred in their subjects because \dot{V}_E only reached 81 l/min (range: 59–101 l/min). Younes and Kivinen (29) considered that expiratory muscle fatigue was an unlikely explanation for the terminal increase in EELV because the expira-

tory pressures attained were rather low. It is unlikely that falsely low ICs were recorded at high levels of exercise in our athletes, leading to a false terminal increase in EELV. Measurement of IC has been previously shown to be a reliable method for assessing EELV even in individuals with pulmonary disease (2, 9, 11, 13, 14, 17, 29). The fact that eight of nine of our subjects showed similar changes also argues against the possibility of misleadingly low IC data having been collected.

The present results indicate that, in young, male competition cyclists, there is a small volitional ventilatory reserve during maximal exercise because maximal \dot{V}_E amounted, on average, to 88% of MVV_{15} . In endurance runners, Johnson et al. (14) have shown that increasing the stimulus to breathe during maximal exercise by inducing either hypercapnia or hypoxemia failed to increase \dot{V}_E , inspiratory pressure, or expiratory pressure. Whether this is also the case in competition cyclists remains as yet to be determined.

We conclude that FL is not commonly attained in top-performing, young male cyclists even during maximal exercise. Nevertheless, EELV, which decreases at the start of exercise, increases gradually thereafter, eventually returning to resting levels. This terminal increase of EELV is caused by factors other than the presence of expiratory FL.

This investigation was partially funded by a grant from the Societat Catalana de Pneumologia 1997.

Address for reprint requests: J. Sanchis, Dept. de Pneumologia, Hospital de la Santa Creu i de Sant Pau, Av. Sant Antoni M. Claret, 167, 08025 Barcelona, Spain.

Received 5 January 1998; accepted in final form 4 November 1998.

REFERENCES

- Babb, T. G., R. Viggiano, B. Hurley, B. Staats, and J. R. Rodarte. Effect of mild-to-moderate airflow limitation on exercise capacity. *J. Appl. Physiol.* 70: 223–230, 1991.
- Babcock, M. A., D. F. Pegelow, B. D. Johnson, and J. A. Dempsey. Aerobic fitness effects on exercise-induced low-frequency diaphragm fatigue. *J. Appl. Physiol.* 81: 2156–2164, 1996.
- Banzett, R. G., Topulos, D. Leith, and C. Natis. Bracing arms increases the capacity for sustained hyperpnea. *Am. Rev. Respir. Dis.* 133: 106–109, 1983.
- Beck, K. C., B. A. Staats, T. G. Babb, and R. E. Hyatt. Dynamics of breathing during exercise. In: *Exercise*, edited by B. J. Whipp and K. Wasserman. New York: Dekker, 1991, p. 67–97.
- Boczkowski, J., D. Murciano, M. H. Pichot, A. Ferretti, R. Pariente, and J. Milic-Emili. Expiratory flow limitation in stable asthmatic patients during resting breathing. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 156: 752–757, 1997.
- D'Angelo, E., E. Prandi, and J. Milic-Emili. Dependence of maximal flow-volume curves on time course of preceding inspiration. *J. Appl. Physiol.* 75: 1155–1159, 1993.
- Eltayara, L., M. R. Becklake, C. A. Volta, and J. Milic-Emili. Relationship between chronic dyspnea and expiratory flow limitation in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 154: 1726–1734, 1996.
- Grimby, G., B. Saltin, and L. Wilhelmsen. Pulmonary flow-volume and pressure-volume relationship during submaximal and maximal exercise in young well-trained men. *Bull. Physio-pathol. Respir.* 7: 157–168, 1971.
- Henke, K. G., M. Sharratt, D. Pegelow, and J. Dempsey. Regulation of end-expiratory lung volume during exercise. *J. Appl. Physiol.* 64: 135–146, 1988.

10. Hesser, C. M., D. Linnarson, and L. Fagraeus. Pulmonary mechanics and work of breathing at maximal ventilation and raised air pressure. *J. Appl. Physiol.* 50: 747-753, 1981.
11. Hyatt, R. E. The interrelationships of pressure, flow, and volume during various respiratory maneuvers in normal and emphysematous subjects. *Am. Rev. Respir. Dis.* 83: 676-683, 1961.
12. Ingram, R. H., Jr., and D. P. Schilder. Effect of gas compression on pulmonary pressure, flow, and volume relationship. *J. Appl. Physiol.* 21: 1821-1826, 1966.
13. Johnson, B. D., W. G. Reddan, D. F. Pegelow, K. C. Seow, and J. A. Dempsey. Flow limitation and regulation of functional residual capacity during exercise in a physically active aging population. *Am. Rev. Respir. Dis.* 143: 960-967, 1991.
14. Johnson, B. D., K. W. Saupe, and J. A. Dempsey. Mechanical constraints on exercise hyperpnea in endurance athletes. *J. Appl. Physiol.* 73: 874-886, 1992.
15. Jones, N., and E. J. M. Campbell. *Clinical Exercise Testing*. Philadelphia, PA: Saunders, 1988.
16. Kory, R., R. Callahan, H. Boren, and J. Syner. The Veterans Administration Army Cooperative study of pulmonary function measurements. I. Clinical spirometry in normal men. *Am. J. Med.* 30: 243-258, 1961.
17. Koulouris, N. G., I. Dimopoulou, P. Valta, R. Finkelstein, M. G. Cosio, and J. Milic-Emili. Detection of expiratory flow limitation during exercise in COPD patients. *J. Appl. Physiol.* 82: 723-731, 1997.
18. Koulouris, N. G., P. Valta, A. Lavoie, C. Corbeil, M. Chassé, J. Braidy, and J. Milic-Emili. A simple method to detect expiratory flow limitation during spontaneous breathing. *Eur. Respir. J.* 8: 306-313, 1995.
19. Melissinos, C. G., and J. Mead. Maximum expiratory flow changes induced by longitudinal tension on trachea in normal subjects. *J. Appl. Physiol.* 43: 537-544, 1977.
20. Morales, P., J. Sanchis, P. J. Cordero, and J. L. Díez. Presiones respiratorias estáticas máximas en adultos. Valores de referencia en una población caucásica mediterránea. *Arch. Bronconeumol.* 33: 213-219, 1997.
21. Olafsson, S., and R. E. Hyatt. Ventilatory mechanics and expiratory flow limitation during exercise in normal subjects. *J. Clin. Invest.* 48: 564-573, 1969.
22. Pellegrino, R., V. Brusasco, J. R. Rodarte, and T. G. Babb. Expiratory flow limitation and regulation of end-expiratory lung volume during exercise. *J. Appl. Physiol.* 74: 2552-2558, 1993.
23. Pierson, D. J., N. P. Dick, and T. L. Petty. A comparison of spirometric values with subjects in standing and sitting positions. *Chest* 70: 17-20, 1976.
24. Roca, J., J. Sanchis, A. Agustí-Vidal, F. Segarra, D. Navajas, R. Rodríguez-Roisin, P. Casan, and S. Sans. Spirometric reference values from a Mediterranean population. *Bull. Eur. Physiopath. Respir.* 22: 217-224, 1986.
25. Rodarte, J. Invited Editorial on "Detection of expiratory flow limitation during exercise in COPD patients." *J. Appl. Physiol.* 82: 721-722, 1997.
26. Valta, P., C. Corbeil, A. Lavoie, R. Campodonico, N. Koulouris, M. Chassé, J. Braidy, and J. Milic-Emili. Detection of expiratory flow limitation during mechanical ventilation. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 150: 1311-1317, 1994.
27. Volta, C. A., Y. Ploionsang, L. Eltayara, J. Sula, and J. Milic-Emili. A simple method to monitor performance of forced vital capacity. *J. Appl. Physiol.* 80: 693-698, 1996.
28. Whipp, B. J., and R. L. Pardy. Breathing during exercise. In: *Handbook of Physiology: The Respiratory System, Mechanics of Breathing*. Bethesda, MD: Am. Physiol. Soc., 1986, sect. 3, vol. III, pt. 2, chapt. 34, p. 605-629.
29. Younes, M., and G. Kivinen. Respiratory mechanics and breathing pattern during and following maximal exercise. *J. Appl. Physiol.* 57: 1773-1782, 1984.

2. Mota S, Güell R, Barreiro E, Casan P, Gea J, Sanchis J. Relación entre disfunción de los músculos espiratorios e hiperinflación dinámica en la EPOC avanzada. Arch Bronconeumol 2009; 45: 487 – 495.



Original

Relación entre disfunción de los músculos espiratorios e hiperinflación dinámica en la EPOC avanzada[☆]

Susana Mota^{a,b,*}, Rosa Güell^b, Esther Barreiro^c, Pere Casan^b, Joaquim Gea^c y Joaquín Sanchis^b^a Unitat de Pneumologia, Servei de Medicina Interna, Hospital Santa Caterina, Salt, Girona, Departament de Medicina Interna, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, España^b Departament de Pneumologia, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, España^c Servei de Pneumologia y Grup de Recerca en Múscul i Aparell Respiratori (URMAR), Hospital del Mar-IMIM, Departament CEIX, Universitat Pompeu Fabra, Barcelona, Cíberes, BC III, Banyoia, Balnears, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 26 de octubre de 2008

Aceptado el 5 de mayo de 2009

On-line el 23 de julio de 2009

Palabras clave:

EPOC

Disnea

Ejercicio

Limitación del flujo aéreo

Calidad de vida relacionada con la salud

Hiperinflación

Músculos respiratorios

RESUMEN

Introducción: La hiperinflación dinámica (HD) y la limitación del flujo espiratorio (LFE) están vinculadas fisiológicamente e intervienen en la fisiopatología de la disnea y del deterioro de la calidad de vida en la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). En la EPOC avanzada existe disfunción de los músculos espiratorios, que podría potenciar el desarrollo de HD. El objetivo del presente trabajo ha sido estudiar la relación entre disfunción muscular espiratoria y grado de HD en la EPOC avanzada, y su asociación con disnea y calidad de vida.

Pacientes y métodos: En 25 pacientes determinamos la función pulmonar, la capacidad de esfuerzo (ergometría incremental y prueba de la marcha), la LFE y el volumen respiratorio (VTE) durante el ejercicio, la función muscular respiratoria, la disnea y la calidad de vida (con el St. George's Respiratory Questionnaire).

Resultados: Los pacientes (volumen espiratorio forzado en el primer segundo del 31% del valor de referencia) tenían moderadamente reducidas la fuerza y la resistencia musculares respiratorias. Diecinueve mostraban LFE en reposo y 24 al 70% de la carga máxima (W_{max}). El VTE aumentó desde el reposo hasta el 70% de la W_{max} (un 9% del valor de referencia de la capacidad vital forzada). Al 70% de la W_{max} el VTE se correlacionó inversamente con la LFE ($\rho = -0,42$), las resistencias musculares inspiratoria ($\rho = -0,43$) y espiratoria ($\rho = -0,42$) y el consumo máximo de oxígeno ($\rho = -0,52$). El incremento del VTE desde reposo hasta el 70% de W_{max} se correlacionó con la disnea ($\rho = 0,53$), y la LFE al 70% de W_{max} con la escala de actividad del St. George's Respiratory Questionnaire ($\rho = -0,56$). Fueron predictores independientes del VTE al 70% de W_{max} el volumen espiratorio forzado en el primer segundo, la resistencia muscular espiratoria y la LFE.

Conclusiones: En la EPOC avanzada la reducción de la resistencia de los músculos espiratorios está relacionada con mayor HD (y menor LFE) durante el ejercicio, lo que se asocia a mayor disnea y peor calidad de vida.

© 2008 SEPAR. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Relationship Between Expiratory Muscle Dysfunction and Dynamic Hyperinflation in Advanced Chronic Obstructive Pulmonary Disease

ABSTRACT

Background and objectives: Dynamic hyperinflation (DH) and expiratory flow limitation (EFL) are physiologically linked and seem to be involved in the genesis of dyspnea and the quality of life (QL) impairment in chronic obstructive pulmonary disease (COPD). Advanced COPD patients often show expiratory muscles dysfunction that could be involved in DH development. Aim: Study the relationships between expiratory muscle dysfunction and DH, and their association with dyspnea and QL, in advanced COPD.

Patients and methods: In 25 patients we measured lung function, exercise capacity (incremental ergometry and walking test), EFL and end-expiratory lung volume (EELV) at rest and during exercise, respiratory muscles strength and endurance, dyspnea and QL (Saint George Respiratory Questionnaire, SGRQ).

Results: The patients (mean $FEV_1 = 31\%$ predicted) showed a moderate decrease of respiratory muscles strength and endurance. Nineteen patients exhibited EFL at rest and 24 at 70% of maximal workload

Keywords:

COPD

Dyspnea

Exercise

Airflow limitation

Health-related quality of life

Hyperinflation

Respiratory muscles

[☆] Resultados preliminares presentados en el congreso anual de la SEPAR celebrado en Madrid en 2004.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: smota@ono.com (S. Mota).

(W_{max}). The EELV increased from rest to 70% W_{max} (9% of predicted FVC). At 70% W_{max} EELV correlated inversely with the EFL amount ($\rho = -0.42$), the inspiratory and expiratory muscles endurance ($\rho = -0.43$ and -0.42 respectively) and VO_{2max} ($\rho = -0.52$). The EELV increase from resting to 70% W_{max} correlated with dyspnea ($\rho = 0.53$) and the amount of EFL at 70% W_{max} with the activity score of SGRQ. The FEV₁, expiratory muscles endurance and LFE amount were independent predictors of EELV at 70% W_{max} .

Conclusions: In advanced COPD a poorer expiratory muscles endurance is related with higher DH during exercise (and lower EFL), which is correlated with higher dyspnea and worse QL.

© 2008 SEPAR. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

En la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) la hiperinflación dinámica (HD) está implicada en el desarrollo de disnea y limitación de la capacidad de ejercicio. En los últimos años se ha reconocido que la capacidad inspiratoria (CI), como medida de HD, constituye una variable de relevancia clínica y pronóstica en la EPOC¹. La HD tiene repercusiones fisiológicas negativas (disminución de la eficiencia del diafragma, aumento del trabajo elástico de la respiración y alteración de la función diastólica cardíaca), pero también positivas (a mayor volumen pulmonar el flujo espiratorio máximo es superior y se produce la apertura de las pequeñas vías aéreas, que mejora la distribución de la ventilación y disminuye el trabajo resistivo respiratorio), aunque el balance de estos efectos resulta negativo en términos de disnea y tolerancia al ejercicio²⁻⁴.

El principal mecanismo implicado en el desarrollo de la HD en la EPOC es la limitación del flujo espiratorio (LFE). La reducción de los flujos espiratorios máximos, característica de dicha enfermedad, favorece que éstos se alcancen, de modo que se pone de manifiesto la LFE incluso durante la respiración espontánea en reposo^{5,6}. La LFE constituye per se un límite tanto para la ventilación máxima como para la capacidad de ejercicio⁷ y, dado que limita la velocidad de vaciado pulmonar, favorece el desarrollo de HD⁸. Al ser la HD y la LFE fenómenos interrelacionados (la LFE induce HD, y el incremento de volumen, a su vez, disminuiría el segmento de la curva flujo-volumen que alcanza la LFE), resulta difícil separar las repercusiones de cada una de ellas.

Mientras que durante el ejercicio los individuos sanos reducen generalmente su volumen telespiratorio (VTE) hasta alcanzar el máximo consumo de oxígeno⁹, los pacientes con EPOC pueden mostrar distintos patrones: sin HD; HD precoz, o HD tardía^{10,11}. Estos patrones, cuyas repercusiones clínicas no están claras, se han atribuido a posibles diferencias en la limitación impuesta por el grado de LFE, pero en los estudios citados no se midió el porcentaje de LFE^{10,11}.

Se ha planteado que en el desarrollo de la HD durante el ejercicio en pacientes con EPOC evolucionada podría estar implicada una menor actividad de la musculatura espiratoria¹¹. En efecto, los hallazgos de HD en ausencia de LFE global^{2,7}, y de LFE sin desarrollo de HD¹², ponen en evidencia que otros mecanismos, además de la LFE, deben de intervenir en el desarrollo de la HD. Entre ellos probablemente habría algunos dependientes de los músculos inspiratorios, pero la debilidad de los músculos de la prensa abdominal, los principales con acción espiratoria, también podría dificultar el vaciado pulmonar². En personas sanas existe un margen amplio entre la presión espiratoria máxima (P_{Emax}) y las presiones alcanzadas durante el ejercicio, y este hecho, extrapolado a la EPOC, junto con la existencia en esta enfermedad de un bajo "techo" para el flujo espiratorio debido a la LFE, llevó a considerar improbable que los músculos espiratorios estuvieran implicados de manera relevante en el desarrollo de HD durante el ejercicio en los pacientes afectados¹³. Sin embargo, posteriormente se ha demostrado que los pacientes con EPOC evolucionada reclutan los músculos de la

prensa abdominal incluso en reposo, y que éstos frecuentemente presentan una disfunción que reduce su fuerza y principalmente su resistencia, al igual que ocurre con otros grupos musculares en el marco de la afectación sistémica asociada a la EPOC¹⁴. Los datos de la literatura médica respecto al papel de los músculos espiratorios en la respuesta ventilatoria al ejercicio en la EPOC son escasos, muy por debajo de los referentes a la musculatura inspiratoria y especialmente al diafragma.

Nuestro objetivo ha sido investigar si existe una relación entre la HD durante el ejercicio y la función de los músculos espiratorios que apoye el posible papel de esta última en el desarrollo de HD en la EPOC avanzada, teniendo presente que los pacientes con obstrucción intensa tienen una alta probabilidad de alcanzar la situación de LFE durante el ejercicio y que esto promoverá el incremento del VTE, es decir, la HD. En segundo lugar, nos planteamos estudiar las posibles implicaciones clínicas sobre la capacidad de esfuerzo, disnea y calidad de vida relacionada con la salud. En otras palabras, nos preguntamos si los pacientes con EPOC grave o muy grave utilizan todas sus reservas de flujo espiratorio (LFE) o usan precozmente su volumen de reserva inspiratorio (HD) para incrementar la ventilación durante el ejercicio (fig. 1), si la función de los músculos espiratorios parece tener un papel en la estrategia ventilatoria utilizada y qué implicaciones clínicas se asocian con ella.

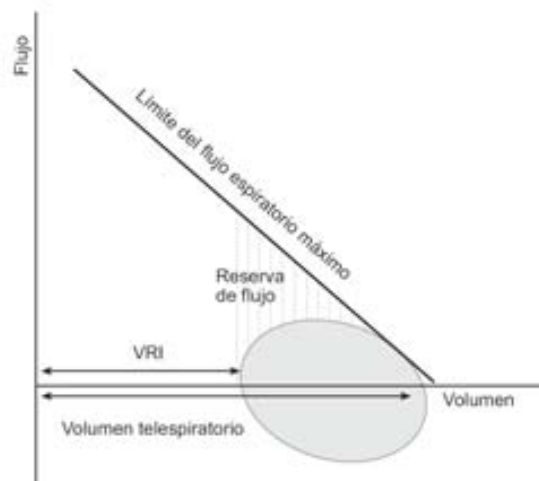


Figura 1. Representación esquemática de una curva flujo-volumen en respiración espontánea. El flujo espiratorio (positivo en la gráfica) puede incrementarse utilizando la reserva de flujo hasta alcanzar el límite del flujo espiratorio máximo, momento en el que se presenta el fenómeno de limitación del flujo espiratorio en la parte correspondiente de la curva flujo-volumen. La opción alternativa es usar el volumen de reserva inspiratorio (VRI) e incrementar el volumen telespiratorio desarrollando hiperinflación dinámica, lo que permite incrementar el flujo espiratorio sin alcanzar la situación de limitación del flujo espiratorio. En presencia de limitación máxima del flujo espiratorio (cerca del 100% del volumen circulante), la única opción es la hiperinflación dinámica.

Pacientes y métodos

Pacientes

Se incluyó a pacientes diagnosticados de EPOC clínicamente estables con volumen espiratorio forzado en el primer segundo (FEV₁) inferior al 50% del valor de referencia, seleccionados de manera sucesiva de entre los que esperaban iniciar un programa de rehabilitación respiratoria en los centros participantes. La mayor parte de ellos participaron simultáneamente en otros proyectos de investigación sobre el entrenamiento muscular en la EPOC, parte de cuyos resultados han sido ya publicados^{15,16}. El protocolo del estudio fue aprobado por los comités éticos de nuestras instituciones y todos los pacientes dieron su consentimiento informado. Se excluyó a los pacientes que presentaran un incremento del FEV₁ superior a 400 ml tras la administración de 200 µg de salbutamol inhalado, una saturación de la hemoglobina menor del 90%, un índice de masa corporal inferior a 20 o mayor de 35 kg/m² y comorbilidad significativa: enfermedad neoplásica, cardiovascular, neuromuscular, osteoarticular o metabólica que pudiera interferir en los resultados, enolismo o desnutrición graves, tratamiento farmacológico con potencial efecto sobre la función muscular (p. ej., teofilina, corticoides sistémicos). Para excluir el síndrome de apnea-hipopnea obstructiva del sueño se evaluaron síntomas y se realizó una pulsioximetría nocturna. Las mediciones del estudio, que se describen a continuación, se realizaron en 2-3 días consecutivos.

Antropometría, fuerza del cuádriceps y función pulmonar

Se determinaron el peso, la altura, la circunferencia braquial y el pliegue tricúspital (en el tercio medio braquial), así como dinamometría del cuádriceps (en el miembro no dominante). Se realizaron, de acuerdo con las normativas vigentes, espirometría forzada y medida de la ventilación voluntaria máxima en 12 s mediante un espirómetro con pneumotacómetro tipo Fleisch (Datospir 92[®], Sibelmed, Barcelona, España), así como medición de volúmenes estáticos por pletismografía corporal y de la transferencia del monóxido de carbono (método de respiración única, Datalab 500[®], Sensor-Medics, Yorba Linda, CA, EE.UU.). Se utilizaron valores de referencia para población mediterránea^{17,18}.

Fuerza y resistencia de los músculos respiratorios

Las presiones inspiratoria y espiratoria máximas (P_i_{máx}, desde volumen residual, y P_e_{máx}, desde la capacidad pulmonar total) se determinaron con un manómetro 192[®] (Sibelmed, Barcelona, España) y se compararon con valores de referencia de Morales et al¹⁹. La resistencia de los músculos respiratorios se evaluó mediante la determinación de las presiones inspiratoria o espiratoria alcanzadas durante sendos tests de carga incremental con válvulas dintel (P_i_{máx} y P_e_{máx}, respectivamente) y con la medida del tiempo durante el cual se toleró una carga inspiratoria o espiratoria equivalente al 80% de la P_i_{máx} o P_e_{máx} (T_i₈₀ y T_e₈₀, respectivamente). Las técnicas, el equipo y los valores de referencia se han descrito previamente con detalle^{14,20,21}.

Prueba de esfuerzo incremental

Se realizó una cicloergometría incremental (Collins-CPX[®], Braintree, MA, EE.UU.) limitada por síntomas con incrementos de 16 W/min²², durante la que se controlaron electrocardiograma, parámetros ventilatorios, oxígeno y anhídrido carbónico en aire espirado respiración a respiración y saturación de hemoglobina por pulsioximetría. Se determinaron la disnea y el malestar en las

extremidades inferiores (escala de Borg modificada) cada 2 min durante la prueba.

Determinación de la limitación del flujo espiratorio y del volumen telespiratorio durante el ejercicio

Se realizaron sendas cicloergometrías submáximas al 50 y al 70% de la carga máxima alcanzada en la prueba incremental. En reposo, con el paciente en sedestación sobre el cicloergómetro y tras 3 min de pedaleo con cada una de las cargas, se determinó la presencia de LFE y se cuantificó el porcentaje del volumen corriente afectado por ella (%V_T) mediante la aplicación de presión negativa espiratoria (técnica de NEP) y los cambios en el VTE mediante la determinación de la CI²³. El equipo usado se describió en detalle en un estudio anterior⁹. Brevemente, la técnica de NEP consiste en comparar por superposición la curva flujo-volumen en que se aplica la NEP (3 cmH₂O) con la del ciclo respiratorio precedente, definiéndose la LFE como la coincidencia de un segmento de la curva con el de la respiración control (una diferencia en el flujo < 0,07 l/s se consideró despreciable)²⁴. Se realizaron al menos 3 medidas en cada nivel de ejercicio estudiado, conectándose en cada una el paciente al sistema mediante una boquilla cilíndrica y registrando gráficamente las curvas flujo-volumen a tiempo real mediante un programa informático modificado al efecto (Datospir 500[®], Sibelmed, Barcelona, España). La NEP se activó una vez regularizado el patrón respiratorio, inmediatamente después del inicio de la espiración, y se mantuvo hasta la finalización de ésta. Se rechazaron las maniobras con artefactos y aquellas en que el flujo en el ciclo con NEP estaba por debajo del de la curva control (indicativas de un colapso parcial de la vía aérea superior).

Se obtuvieron también 3 maniobras de CI en cada nivel de ejercicio usando el mismo equipo como medida del VTE, que se expresó como porcentaje de la capacidad vital forzada (FVC) de referencia para normalizar su valor (VTE = 1 - (FVC ref. - CI) × 100/FVC ref.), de modo que un VTE del 100% correspondería a la capacidad pulmonar total y un incremento del mismo indica HD. Las maniobras de CI se consideraron correctas si no se detectaban un esfuerzo insuficiente o artefactos en las mismas, y si la variabilidad intermaniobra era inferior a 150 ml. Se calculó el promedio de las variables de patrón respiratorio, LFE (%V_T) y CI de las maniobras técnicamente correctas³.

Prueba de la marcha de 6 min

Se valoró la mejor de 2 pruebas realizadas de acuerdo con la normativa vigente, durante las cuales se registraron la saturación de hemoglobina y la frecuencia cardíaca mediante pulsioximetría, evaluándose además la disnea percibida inicial y final (escala de Borg modificada).

Disnea y calidad de vida relacionada con la salud

La disnea relacionada con las actividades de la vida diaria se evaluó mediante la escala del Medical Research Council (MRC) modificada (0: ausente; 4: muy intensa)²⁵. La calidad de vida relacionada con la salud (CVRS) se midió con el St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ)²⁶, en que se puntúan las escalas de síntomas, actividad, impacto y global, cada una de 0 a 100 (de ausencia a máxima alteración en la CVRS).

Análisis estadístico

Los valores, excepto que se indique lo contrario, se expresan como media aritmética y error estándar. Para las comparaciones

intergrupo se utilizó la prueba de la U de Mann-Whitney, y para las comparaciones intragrupo el test de Wilcoxon o la ANOVA de una vía con el test post hoc de Duncan. La correlación entre variables se analizó mediante el cálculo del coeficiente rho de Spearman. La relación de las variables de función muscular respiratoria con las clínicas, LFE y HD se evaluó mediante el cálculo de los coeficientes de correlación parcial, controlando las variables significativas en el estudio de correlación simple. Se realizó una regresión lineal múltiple (método escalonado hacia delante) para seleccionar las variables predictoras independientes del VTE durante el ejercicio de entre las antropométricas y de función pulmonar y muscular respiratoria. Se consideró significativo un valor de $p < 0,05$.

Resultados

Características de los pacientes

Se incluyó a 25 pacientes, cuyas características principales se muestran en la tabla 1. La CI del grupo estaba reducida (media \pm error estándar: $77 \pm 4\%$ del valor de referencia), lo que denota cierta hiperinflación ya durante la respiración tranquila en reposo (tabla 2). Diecinueve (76%) mostraron LFE en reposo ($46 \pm 5\%V_T$; rango: 15-71%). Los pacientes sin LFE en reposo referían mayor disnea en el ejercicio máximo (fig. 2) y puntuaron más en la escala de impacto del SGRQ, sin otras diferencias estadísticamente significativas en variables antropométricas, clínicas y funcionales.

Hiperinflación dinámica y limitación del flujo espiratorio durante el ejercicio

En la tabla 2 se muestran las variables ventilatorias antes del ejercicio y en los 2 niveles de carga de esfuerzo submáximo estudiados. El conjunto de pacientes presentó HD progresiva durante el ejercicio, de manera similar a aquellos con y sin LFE en reposo (tabla 2 y fig. 3), con un incremento del VTE promedio de reposo al 70% de la carga máxima (W_{max}) de 0,388 l (rango: -0,15 a 1,03 l). Dividimos a los pacientes según el incremento del VTE durante el ejercicio fuera menor o mayor de 150 ml, que de acuerdo con la variabilidad de la técnica es el dintel de cambio que adoptamos para definir la HD. En 20 casos (84%) observamos HD¹. Los 5 pacientes que no desarrollaron HD no se diferenciaron significativamente, en las variables estudiadas, de aquellos que sí la presentaron. Tres de ellos tenían un nivel importante de LFE ($> 50\%V_T$) tanto en situación basal como durante el ejercicio (FEV₁ del 26 y el 38% del valor de referencia, respectivamente), uno sólo mostró LFE al 70% de la W_{max} (32% V_T , FEV₁ del 38% del valor de referencia) y el último fue el único en que no se detectó LFE a ninguno de los niveles estudiados y mostró el mayor VTE en reposo de los 20 pacientes (un 55% de la FVC de referencia; FEV₁ del 21% del valor de referencia; coeficiente de difusión del monóxido de carbono —factor de difusión del monóxido de carbono dividido entre el volumen alveolar— del 15% del valor de referencia, y consumo máximo de oxígeno del 18% del valor de referencia). Los pacientes que presentaron una mayor HD en proporción al incremento de la ventilación con el ejercicio alcanzaron un VTE mayor, como era de esperar ($\Delta VTE / \Delta$ ventilación se correlacionó con el VTE al 70% de la W_{max} en

Tabla 1
Características principales de los pacientes

	Total (n = 25)	Sin LFE en reposo (n = 6)	Con LFE en reposo (n = 19)	p
Edad (años)	64 \pm 1	61 \pm 2	66 \pm 2	NS
IMC (kg/m ²)	26,5 \pm 1,2	25,4 \pm 1,5	27,2 \pm 1,6	NS
FVC (% ref.)	65 \pm 2	66 \pm 4	62 \pm 4	NS
FEV ₁ (% ref.)	31 \pm 2	30 \pm 3	31 \pm 2	NS
TLC (% ref.)	121 \pm 3	122 \pm 4	121 \pm 4	NS
RV/TLC (%)	60 \pm 2	60 \pm 3	61 \pm 2	NS
KCO (% ref.)	72 \pm 6	67 \pm 15	73 \pm 6	NS
P _{max} (% ref.)	64 \pm 4	55 \pm 7	67 \pm 5	NS
PiH _{max} (% P _{max})	43 \pm 4	39 \pm 6	46 \pm 5	NS
TiH ₆₀ (min.)	8,7 \pm 1	9,3 \pm 1,4	8,5 \pm 1,3	NS
P _{max} (% ref.)	68 \pm 4	69 \pm 6	67 \pm 6	NS
PEiH _{max} (% P _{max})	53 \pm 4	49 \pm 10	56 \pm 6	NS
TEiH ₆₀ (min.)	10,5 \pm 1,1	9,5 \pm 1,9	10,7 \pm 1,3	NS
VO _{2max} (% ref.)	71 \pm 5	58 \pm 10	75 \pm 6	NS
VO _{2max} (mLmin ⁻¹ kg ⁻¹)	14,9 \pm 0,7	14,1 \pm 1,4	15,1 \pm 0,8	NS
W _{max} (% ref.)	55 \pm 3	51 \pm 7	56 \pm 4	NS
FC _{max} (% ref.)	82 \pm 2	78 \pm 4	84 \pm 3	NS
V _{max} (%VVM)	93 \pm 4	85 \pm 10	96 \pm 6	NS
Distancia en PM6M (m)	460 \pm 17	469 \pm 32	457 \pm 19	NS
Síntomas SGRQ	56 \pm 5	55 \pm 11	57 \pm 5	NS
Actividad SGRQ	66 \pm 4	73 \pm 8	64 \pm 5	NS
Impacto SGRQ	44 \pm 3	57 \pm 4	40 \pm 4	0,024
Global SGRQ	53 \pm 3	62 \pm 5	50 \pm 4	NS

Valores expresados como media \pm error estándar.

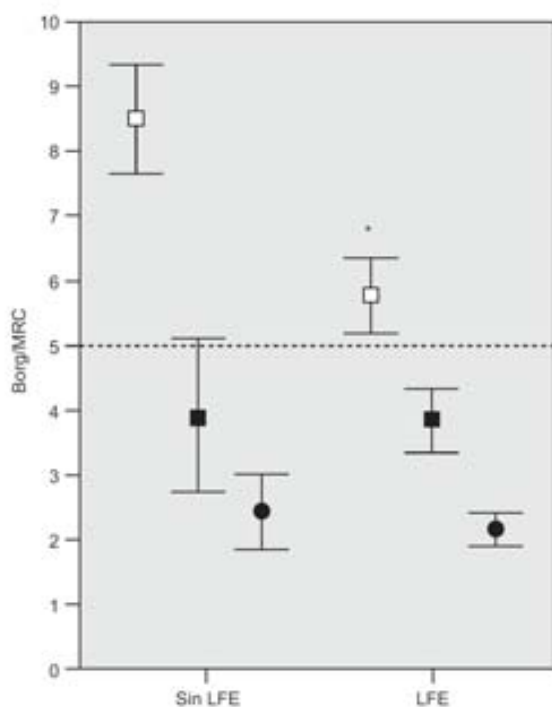
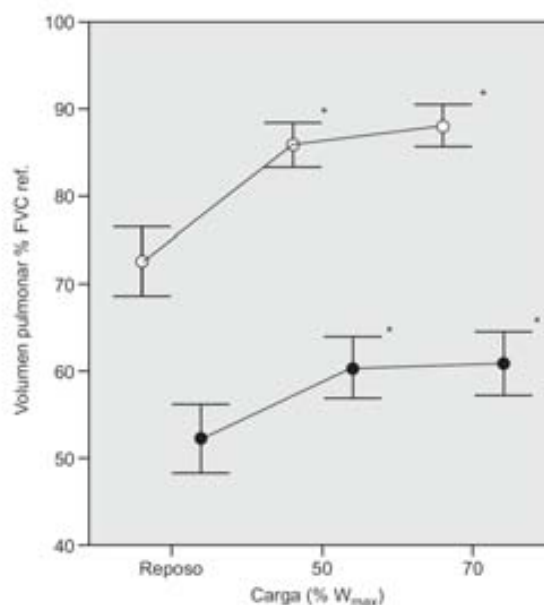
FC_{max}: frecuencia cardíaca máxima en la cicloergometría incremental; FEV₁: volumen espiratorio forzado en el primer segundo; FVC: capacidad vital forzada; KCO: factor de difusión del monóxido de carbono dividido entre el volumen alveolar; LFE: limitación del flujo espiratorio; MRC: escala del Medical Research Council modificada; NS: diferencia no significativa ($p < 0,05$) entre grupos; P_{max}: presión espiratoria máxima; PEiH_{max}: presión espiratoria máxima en la prueba de carga incremental; P_{max}: presión inspiratoria máxima; PiH_{max}: presión inspiratoria máxima en la prueba de carga incremental; PM6M: prueba de la marcha de 6 min; RV: volumen residual; SGRQ: St. George's Respiratory Questionnaire; TEiH₆₀: tiempo de ventilación sostenida frente a una carga espiratoria del 80% de la PEiH_{max}; TiH₆₀: tiempo de ventilación sostenida frente a una carga inspiratoria del 80% de la PiH_{max}; TLC: capacidad pulmonar total; VCO_{2max}: producción de anhídrido carbónico en el momento de máximo ejercicio; V_{max} (%VVM): ventilación máxima en la cicloergometría incremental (porcentaje de la ventilación voluntaria máxima); VO_{2max}: consumo máximo de oxígeno; W_{max}: carga máxima.

Tabla 2

Variables ventilatorias en reposo y durante el ejercicio

	Pacientes sin LFE en reposo (n = 6)			Pacientes con LFE en reposo (n = 19)		
	Reposo	50% W _{máx}	70% W _{máx}	Reposo	50% W _{máx}	70% W _{máx}
V _E (l/min)	15 ± 2	25 ± 2 ^a	30 ± 3 ^a	17 ± 1	30 ± 2 ^a	35 ± 2 ^a
V _I (ml)	861 ± 112	1081 ± 93	1164 ± 125 ^b	852 ± 43	1059 ± 38 ^b	1146 ± 44 ^a
V _I (%FVC)	28 ± 5	35 ± 4	38 ± 4 ^b	27 ± 2	34 ± 2	35 ± 2 ^b
FR (rpm)	19 ± 3	24 ± 2	26 ± 2	21 ± 1	28 ± 1 ^a	31 ± 2 ^a
T _I /T _{TOT} (%)	43 ± 2	38 ± 2	39 ± 1	39 ± 1	37 ± 1	36 ± 1
V _I /T _I (l/s)	0,59 ± 0,06	1,38 ± 0,08 ^a	1,28 ± 0,12 ^a	0,75 ± 0,05	1,09 ± 0,06 ^a	1,63 ± 0,09 ^a
V _I /T _E (l/s)	0,44 ± 0,06	0,80 ± 0,06 ^a	0,82 ± 0,09 ^a	0,47 ± 0,05	0,67 ± 0,05 ^a	0,93 ± 0,07 ^a
LFE (%V _I)	0	14 ± 8	22 ± 8	46 ± 5 ^c	49 ± 4 ^c	43 ± 6
V _T (% FVC ref.)	75 ± 3	86 ± 3 ^a	90 ± 1 ^a	72 ± 2	86 ± 1 ^a	87 ± 2 ^a
V _T E (% FVC ref.)	55 ± 4	60 ± 5	64 ± 3 ^a	51 ± 2	61 ± 2 ^a	60 ± 2 ^b

Valores expresados como media ± error estándar.

FR: frecuencia respiratoria; LFE: limitación del flujo espiratorio; T_I/T_{TOT}: tiempo inspiratorio dividido entre el tiempo total del ciclo respiratorio; V_E: ventilación; V_I/T_E: flujo espiratorio medio; V_I/T_I: flujo inspiratorio medio; V_I: volumen corriente; V_TE: volumen teleespiratorio; V_TI: volumen teleinspiratorio; W_{máx}: carga máxima en el ejercicio incremental.^a p < 0,01 respecto al valor en reposo.^b p < 0,05 respecto al valor en reposo.^c p < 0,05 respecto al grupo sin LFE en reposo.**Figura 2.** Comparación de las variables de disnea entre los individuos con y sin limitación del flujo espiratorio (LFE) en reposo; disnea media al final de la cicloergometría incremental (cuadrados vacíos) y al final de la prueba de la marcha de 6 min (cuadrados negros) medida con la escala de Borg; disnea media según la escala del Medical Research Council (MRC) modificada (círculos negros); la línea de puntos indica el límite máximo de la escala. Las líneas representan el error estándar. *p < 0,05 entre grupos.valor absoluto; rho = -0,59, p = 0,04). El VTE al 70% de la W_{máx} se correlacionó inversamente con la LFE al 70% de la W_{máx} (tabla 3).El nivel inicial de LFE se mantuvo o se incrementó con el ejercicio (tabla 2), excepto en 6 pacientes, cuya única característica distintiva fue una P_{Eth}_{máx} significativamente inferior a la de los restantes (56 ± 8 frente a 71 ± 6 cmH₂O; p = 0,013, y un 43 ± 2 frente al 56 ± 5% de la P_{Eth}_{máx}; p = 0,005). De los pacientes**Figura 3.** Evolución de los volúmenes pulmonares según la carga de esfuerzo en los 25 pacientes. El 100% de la capacidad vital forzada (FVC) corresponde al volumen pulmonar total. Los puntos representan el promedio de los pacientes (vacíos para el volumen teleinspiratorio, negros para el teleespiratorio) y las líneas de intervalo, el error estándar en cada caso. La distancia entre volúmenes teleinspiratorio y teleespiratorio para cada nivel de carga representa el volumen circulante. %W_{máx}: porcentaje de carga máxima. *p < 0,05 respecto al valor en reposo.sin LFE en reposo, 3 persistían sin ella al 50% de la W_{máx} y sólo uno al 70% de la W_{máx} (véase descripción de éste en el párrafo anterior). La LFE en reposo y la LFE al 70% de la W_{máx} se correlacionaron significativamente, aunque con una considerable dispersión de los datos (fig. 4A).

Correlaciones clínico-fisiológicas

El nivel de LFE al 70% de la W_{máx} se correlacionó con mayor capacidad de esfuerzo, menor disnea y mejor función de los

músculos respiratorios (tabla 4 y figs. 4B y C). El AVTE durante el ejercicio (desde el valor de reposo al observado al 70% de la W_{max}) se correlacionó positivamente con la disnea evaluada con la escala MRC ($\rho = 0,53$; $p = 0,008$), y un mayor VTE al 70% de la W_{max} se asoció a mayor obstrucción y atrapamiento aéreo, menor capacidad de esfuerzo, menor resistencia de los músculos inspiratorios y espiratorios y, como ya se ha dicho, mayor LFE al 70% de la W_{max} (tablas 3 y 4).

En el análisis multivariante (tabla 5) se seleccionaron el FEV₁, PEth_{max} y nivel de LFE al 70% de la W_{max} como variables independientes explicativas de la variabilidad del VTE al 70% de la W_{max} (R^2 del modelo = 0,74).

En la tabla 6 se muestran las correlaciones significativas de la función de los músculos espiratorios tras ajustar según la edad, altura, peso, FVC, FEV₁, coeficiente de difusión del monóxido de carbono, P_{Imax} y P_{Ithmax}.

Discusión

Los principales hallazgos del presente estudio son que en pacientes con EPOC grave o muy grave: a) la LFA y la HD se presentan muy frecuentemente durante el ejercicio submáximo, pero lo hacen en grados muy variables y están inversamente relacionados en magnitud; b) la resistencia de los músculos

espiratorios guarda una relación inversa con la HD durante el ejercicio, de la que es un predictor independiente, y c) la presencia de LFE en reposo no implica más disnea o peor capacidad de esfuerzo o CVRS en estos pacientes, mientras que un mayor porcentaje de LFE durante el ejercicio se relaciona con menos disnea y mejor capacidad de ejercicio y CVRS, asociación posiblemente mediada por el desarrollo de menor HD.

La mayoría de los pacientes presentaban LFE en reposo, tal como era de esperar dada la gravedad de la EPOC (margen de FEV₁: 19-48% del valor de referencia), que creemos explica la mayor prevalencia de LFE respecto a otras series publicadas^{5,6,27}. Sin embargo, la gran variabilidad interindividual en el porcentaje del volumen corriente sometido a LFE, a pesar de la aparente homogeneidad de la muestra respecto al resto de variables de función pulmonar, evidencia que el grado de LFE es el resultado de la interacción de diversos factores además del grado de obstrucción y la resistencia al flujo, entre los cuales se encuentran sin duda la distensibilidad de la caja torácica y pulmonar y el patrón ventilatorio^{2,6-8,13}. Asimismo, nuestros pacientes mostraron en reposo hiperinflación y atrapamiento aéreo moderados, independientemente de si presentaban o no LFE, siendo la CI comparable entre aquellos que estaban o no en situación de LFE en reposo (un 80% del valor de referencia aquellos con LFE frente al 76% del valor de referencia en aquellos sin LFE). Si el incremento del VTE fuera un fenómeno de respuesta "obligada" al límite impuesto por la LFE, no debería observarse hiperinflación en ausencia de LFE. Esto

Tabla 3
Correlaciones significativas del volumen telespiratorio durante el ejercicio al 70% de la carga máxima

Variables	ρ
FVC (% ref.)	-0,43
FEV ₁ (% ref.)	-0,67
RV/TLC (%)	0,58
PM6M (m caminados)	-0,43
W_{max} (% ref.)	-0,48
VO _{2max} /kg	-0,52
VO _{2max} / W_{max}	0,42
P _{Ithmax}	-0,43
PEth _{max}	-0,42
LFE 70% W_{max} (%V _T)	-0,42

FEV₁: volumen espiratorio forzado en el primer segundo; FVC: capacidad vital forzada; LFE 70% W_{max} (%V_T): limitación del flujo espiratorio en porcentaje del volumen circulante; PEth_{max}: presión espiratoria máxima tolerada en la prueba de carga incremental; P_{Ithmax}: presión inspiratoria máxima tolerada en la prueba de carga incremental; PM6M: prueba de la marcha de 6min; VO_{2max}: consumo máximo de oxígeno; W_{max} : carga máxima en la prueba de ejercicio incremental. Para todas las correlaciones, $p < 0,05$.

Tabla 4
Correlaciones significativas del porcentaje de limitación espiratoria del flujo aéreo durante el ejercicio al 70% de la carga máxima

Variables	ρ
PM6M (m caminados)	0,44
W_{max}	0,61
VO _{2max} /kg	0,43
VO _{2max} / W_{max}	-0,42
Disnea/ W_{max}	-0,49
P _{Ithmax}	0,52
PEth _{max}	0,46
Actividad SGRQ	-0,56

disnea/ W_{max} : puntuación en disnea al final de la prueba de esfuerzo incremental (Borg) dividida entre la carga máxima; P_{Ithmax}: presión inspiratoria máxima tolerada en la prueba de carga incremental; PEth_{max}: presión espiratoria máxima tolerada en la prueba de carga incremental; PM6M: prueba de la marcha de 6min; VO_{2max}: consumo máximo de oxígeno; W_{max} : carga máxima en la prueba de ejercicio incremental. Para todas las correlaciones, $p < 0,05$.

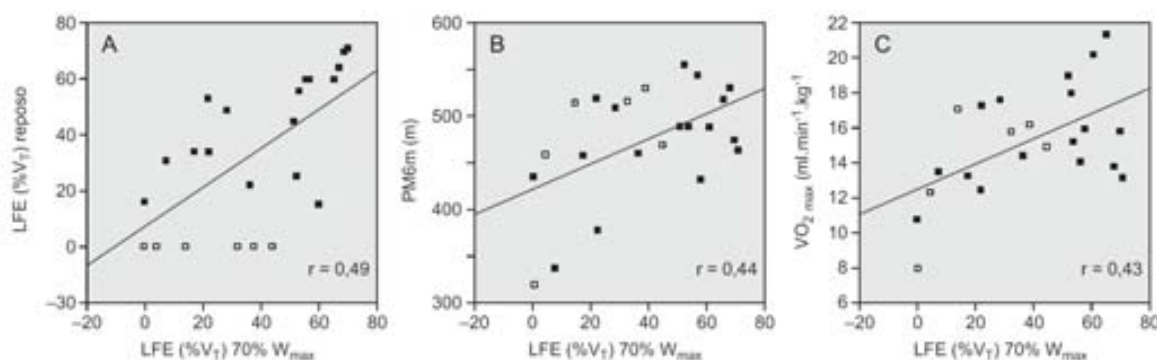


Figura 4. Relación de la limitación del flujo espiratorio (LFE) durante el ejercicio al 70% de la carga máxima (W_{max}) con la LFE en reposo (A), la distancia caminada en la prueba de la marcha de 6 min (PM6M) (B) y el consumo máximo de oxígeno (VO_{2max}) (C). Se muestran las rectas de regresión lineal. Los cuadrados vacíos representan los pacientes sin LFE en reposo, mientras que los negros corresponden a los pacientes con LFE en reposo. %V_T: porcentaje del volumen corriente afectado por la LFE. r: coeficiente de correlación de Spearman (en todos los casos, $p < 0,05$).

Tabla 5
Regresión lineal múltiple para el volumen telespiratorio

Variable dependiente	VTE antes del ejercicio		VTE al 50% W_{max}		VTE al 70% W_{max}	
	Variable	Beta	Variable	Beta	Variable	Beta
Variables independientes seleccionadas	Peso	0,555	FEV ₁	0,772	FEV ₁	0,534
	TiTh ₈₀	0,372	TiTh ₈₀	0,419	PEth _{max}	0,448
			PEth _{max}	0,317	LFE	0,306
R ²	0,582		0,718		0,741	

FEV₁: volumen espiratorio forzado en el primer segundo; LFE: limitación del flujo espiratorio; PEth_{max}: presión espiratoria máxima tolerada en la prueba de carga incremental; PM6M: prueba de la marcha de 6 min; TiTh₈₀: ventilación sostenida frente una carga inspiratoria del 80% de la alcanzada en la prueba incremental; VTE: volumen telespiratorio; W_{max} : carga máxima en la prueba de ejercicio incremental.

Un valor positivo de beta indica asociación con menor proximidad a la capacidad pulmonar total (menor hiperinflación dinámica).

Tabla 6
Correlaciones parciales significativas de la función de los músculos espiratorios

Variables dependientes	Variables independientes y coeficientes de correlación parcial			
	Ejercicio		Disnea y calidad de vida	
P _{emáx}	W_{max}	0,02	MRC	-0,70
PEth _{max}	W_{max}	0,64	Síntomas	-0,56
	PM6M	0,59	SGRQ	-0,60
	CHD	-0,78		

CHD: coeficiente de hiperinflación dinámica (incremento del volumen telespiratorio dividido por el incremento en la ventilación durante el ejercicio entre el 50 y el 70% de la carga máxima en la prueba de ejercicio incremental); MRC: Medical Research Council; P_{emáx}: presión espiratoria máxima; PEth_{max}: presión espiratoria máxima tolerada en la prueba de carga incremental; PM6M: distancia caminada en la prueba de la marcha de 6 min; SGRQ: Saint George Respiratory Questionnaire; W_{max} : carga máxima en la prueba de ejercicio incremental.

Para todas las correlaciones, $p < 0,05$.

indica que hay otros mecanismos implicados en el incremento de volumen pulmonar²⁸, del mismo modo que en pacientes con asma la respuesta a la broncoconstricción se puede traducir en hiperinflación en ausencia de LFE²⁸. Nosotros no fuimos capaces de encontrar diferencias funcionales significativas en nuestros pacientes que explicaran por qué unos se ceñían al techo de flujo (LFE) y otros no (tabla 1 y fig. 1) en situación de reposo.

Por otro lado, en la mayoría de los casos, de acuerdo con lo descrito con anterioridad en la literatura médica, la hiperventilación producida por el ejercicio se acompañó de un incremento de la LFE, y casi todos los pacientes presentaban LFE al nivel más alto de ejercicio estudiado^{7,13,29}. La tan sólo moderada correlación existente entre la LFE en reposo y al 70% de la W_{max} traduce los cambios fisiológicos inducidos por el ejercicio: hiperventilación y cambios asociados de los volúmenes pulmonares por supuesto, pero también modificaciones posturales del cuello y la caja torácica, cambios en el calibre bronquial, en la distensibilidad pulmonar (p. ej., modificaciones en la perfusión pulmonar) o la posible aparición de fatiga de los músculos respiratorios relacionada con el ejercicio^{13,31}. Con el esfuerzo, los pacientes globalmente desplazaron su VTE hacia la capacidad pulmonar total; sin embargo, una mayor HD se relacionó con un menor porcentaje de LFE. En otras palabras, los pacientes que utilizaron menos sus reservas de flujo espiratorio (mostrando menos LFE) usaron más las de volumen pulmonar (desarrollaron mayor HD; fig. 1). Los mecanismos que favorecen el desarrollo de HD actúan por 2 vías: a) dificultando la espiración (el incremento de la resistencia de las vías aéreas, la contracción persistente de la musculatura inspiratoria durante la espiración y la adaptación crónica de las fibras musculares del diafragma al trabajo a corta longitud), o b) acortando el tiempo espiratorio (se ha propuesto que un mecanismo reflejo finalizaría la espiración al alcanzarse el flujo espiratorio máximo, es decir, la LFE)^{2,30}. Nuestros resultados apuntan a la intervención de la musculatura espiratoria como

factor reductor de la HD en la EPOC grave a muy grave (véase más adelante).

Quizá el resultado más interesante y novedoso del presente estudio es la relación observada entre mayor HD durante ejercicio y menor resistencia de la musculatura espiratoria, ya que, aunque se sabe que en pacientes con EPOC los músculos abdominales tienen un papel importante y creciente durante el ejercicio (gran parte de la función inspiratoria del diafragma recae en los músculos accesorios y la musculatura abdominal se recluta en la espiración de manera progresiva y a menudo ya desde reposo), la disfunción muscular espiratoria ha sido descrita no hace mucho y aún no se han estudiado sus implicaciones^{13,31}. Nuestro estudio indica que, dada la situación (o proximidad inmediata) de alcanzar la LFE, el hacerlo en mayor grado disminuiría la HD, y que la baja resistencia (aguante) de los músculos espiratorios puede estar implicada en el desarrollo de mayor HD. Apoya esta posibilidad el hecho de que PEth_{max} guarde una relación inversa con el VTE y directa con la LFE, y que sea predictor independiente de un mayor VTE durante el ejercicio (junto con menores FEV₁ y LFE), y también el hecho de que los 6 pacientes en que la LFE no aumentó durante el ejercicio mostraron menor PEth_{max}. La situación durante el ejercicio es proclive al desarrollo de fatiga de estos músculos, que ya se ha demostrado en atletas sanos pero no se ha investigado hasta la fecha en pacientes con EPOC³¹, y que, en caso de producirse, comprometería su acción a favor del descenso del VTE al enfrentar el incremento de resistencia de las vías aéreas y la actividad tónica postinspiratoria del diafragma². Aunque la LFE acota el incremento del flujo espiratorio, la disfunción de los músculos de la prensa abdominal podría limitar el flujo espiratorio antes de alcanzar su máximo durante el ejercicio y empeorar la situación mecánica de los músculos inspiratorios^{13,31}. Diversos factores apoyan esa hipótesis: a) en pacientes con EPOC los músculos espiratorios, a pesar de ser reclutados incluso en reposo y estar teóricamente entrenados, a

menudo muestran una fuerza y resistencia reducidas¹⁴, tal como observamos en nuestros pacientes; b) se han detectado signos electromiográficos de fatiga en pacientes con EPOC ante cargas espiratorias inferiores al 50% de su $P_{\text{máx}}$ ¹⁴; c) durante el ejercicio, los grupos musculares activos (periféricos y respiratorios) compiten por el flujo sanguíneo y el aporte de oxígeno^{13,32}, cosa que, dado el reducido consumo máximo de oxígeno y el alto coste metabólico del trabajo respiratorio típico de estos pacientes¹⁴, podría comprometer el aporte muscular de oxígeno; d) individuos sanos desarrollan fatiga prolongada de la musculatura abdominal tras mantener una ventilación entre el 55 y el 80% de la ventilación voluntaria máxima durante sólo 2 min^{13,33}, superando todos nuestros pacientes el límite inferior de ese margen y 13 de ellos el superior mientras pedaleaban al 70% de su $W_{\text{máx}}$, y e) tras un programa de rehabilitación con reentrenamiento al ejercicio de alta intensidad, pacientes con EPOC grave redujeron su VTE durante el ejercicio a expensas de reducir el volumen del compartimiento abdominal, lo que se explicaría por una mayor intervención de los músculos espiratorios³⁴.

La asociación entre menor HD (y mayor LFE) y mejor función de los músculos espiratorios podría deberse alternativamente al entrenamiento inducido por el trabajo de oposición a una mayor LFE en pacientes con una mayor tolerancia a ésta. Esto indicaría que estos músculos son susceptibles de mejorar funcionalmente cuando se ejercitan de una manera adecuada, tal como Weiner et al han demostrado aplicando un programa de entrenamiento espiratorio específico a pacientes con EPOC. Asociados a la mejora funcional de estos músculos se han descrito un incremento de la distancia recorrida en la prueba de la marcha de 6 min³⁵, mejora de la disnea y de la CVRS, así como la reducción de la relación FEV_1/FVC ¹⁶. Los presentes resultados, junto a los obtenidos con el entrenamiento específico espiratorio, indican que una mejora de la función de los músculos espiratorios podría beneficiar a los pacientes con EPOC avanzada que tienen reserva de flujo en parte del volumen corriente (porcentaje bajo o nulo de LFE), al menos en parte vía disminución de la HD. La correlación entre mayor resistencia de los músculos inspiratorios y menor VTE podría ser el resultado de la elongación de estos músculos al trabajar frente a un menor volumen pulmonar, o de un factor de confusión debido a la correlación coexistente entre función de los músculos inspiratorios y espiratorios^{2,34}.

En pacientes con EPOC grave o muy grave parece más ventajoso "tolerar" un alto porcentaje de LFE que incrementar el volumen pulmonar operativo durante el ejercicio (tablas 3 y 4, y fig. 4). No ponemos en duda que la LFE tiene efectos negativos sobradamente descritos en la literatura médica: la presión espiratoria excesiva puede reducir el retorno venoso, incrementando la resistencia vascular pulmonar, y disminuir el gasto cardíaco^{13,31}. Sin embargo, el balance entre éstos y los secundarios a la HD excesiva (principalmente la sobrecarga de la musculatura inspiratoria) parece dar mayor peso a la última. En nuestros pacientes no encontramos correlación entre el porcentaje de LFE en reposo y las variables clínicas. Eltayara et al⁶, en cambio, observaron asociación entre la LFE en reposo y la disnea, pero en un grupo de pacientes con un gran margen de obstrucción, entre ellos algunos con un FEV_1 del 80% del valor de referencia (véase fig. 3 de Eltayara et al⁶). Al igual que estos autores, creemos que la traducción clínica de la LFE está mediada fundamentalmente por la HD^{3,4,7,36}, de la cual la LFE actúa a modo de marcador en una población con un amplio margen de grados de obstrucción, como la estudiada por Eltayara et al⁶, pero no en nuestra muestra seleccionada de pacientes con una intensa obstrucción, en su mayoría con LFE y con similar grado de hiperinflación en reposo. La percepción de la disnea influye en la capacidad de esfuerzo y la CVRS, y se correlaciona de manera directa con el grado de HD en pacientes con EPOC^{27,37}. De acuerdo con esto, en nuestros

pacientes el mayor VTE durante el ejercicio se asoció a una mayor puntuación en la escala MRC, y una mayor LFE durante el ejercicio se asoció a mejor tolerancia al esfuerzo y a un menor deterioro en la CVRS (dominio de actividad del SGRQ).

En cuanto a las limitaciones del estudio, cabe mencionar que el número de pacientes incluidos fue probablemente insuficiente para mostrar diferencias entre aquéllos con y sin LFE en reposo (en especial este último grupo tuvo un tamaño reducido). Las tendencias observadas en la comparación entre grupos, que alcanzaron la significación en el área de impacto del SGRQ, apoyarían, de confirmarse en un estudio más amplio, que los pacientes con EPOC muy evolucionada y con mayor LFE en reposo presentan mejor situación clínica (menor disnea, mayor capacidad de esfuerzo y mejor calidad de vida) y una función muscular respiratoria más conservada, y podría conjeturarse que esta última tenga un papel causal, vía una menor HD mediada por la mejor situación de los músculos espiratorios, a la luz de nuestros resultados.

Durante el ejercicio se pueden producir cambios en el calibre bronquial que den lugar a broncodilatación o broncoconstricción y que modifiquen el techo de flujos máximos. No repetimos la espirometría al final del ejercicio para evaluar estos cambios, pero la técnica utilizada para medir la LFA (aplicación de NEP) no se ve afectada por ellos²³, ya que se basa en la comparación de una curva flujo-volumen (en la que se aplica la presión negativa durante la espiración) con la del ciclo respiratorio inmediatamente anterior, siendo el escenario fisiológico esencialmente idéntico entre ambos, incluso durante la actividad física, con excepción del gradiente de presión externa que añadimos a la inspiratoria generada por el propio sujeto⁵⁻⁷. La técnica de NEP, validada mediante medición de presión transpulmonar⁵, no requiere maniobras forzadas por parte del paciente, evita los errores debidos a la compresión del gas torácico y las diferencias en la historia tiempo-volumen de los ciclos respiratorios, y puede utilizarse en distintas posiciones y durante el ejercicio^{3,7,23}. Dado que la NEP puede detectar falsos positivos secundarios al colapso de una vía aérea superior muy distensible³⁸, se tomaron varias precauciones para evitar este problema: a) exclusión de los pacientes con síntomas y/u oximetría indicativos de síndrome de apnea-hipopnea del sueño; b) aplicación de una NEP de sólo 3 cmH₂O (suficiente para detectar incremento del flujo, en ausencia de LFE, con un aumento mínimo de la resistencia de la vía aérea superior, de acuerdo con Tantucci et al¹⁹), y corroborado en ensayos previos con personas sanas y enfermas en nuestro laboratorio, los cuales han demostrado que una NEP de sólo 2 cm produce incrementos detectables y mensurables en el flujo espiratorio en ausencia de LFE en reposo en personas sanas y enfermas; datos no publicados), y c) un observador con experiencia controló visualmente las maniobras durante su realización y descartó aquéllas con artefactos. Otras limitaciones de la técnica, ya descritas en la literatura médica, son la variabilidad respiración a respiración del valor obtenido⁴⁰, que se abordó obteniendo un promedio de varias maniobras (mínimo de 3) que resultara más representativo de la situación real, y la imposibilidad de detectar LFE en la fase inicial de la espiración, por lo que su valor máximo es de aproximadamente el 70%V_T, aunque no creemos que este hecho afecte a la validez de nuestros resultados.

Desde un punto de vista técnico, la realización de maniobras repetidas de CI es un método validado para medir la HD durante el ejercicio, aunque el hecho de que sea dependiente del esfuerzo constituye una posible fuente de error, que se intentó evitar con diversas precauciones, como se ha descrito en el apartado "Pacientes y métodos".

En conclusión, en pacientes con EPOC grave o muy grave la LFE es un hallazgo común en reposo, y durante el ejercicio se incrementa y muestra una relación inversa con la HD. Los grados

de LFE e HD durante el ejercicio son sumamente variables, lo que indica la existencia de distintos comportamientos en estos pacientes, resultado de la combinación del uso de la reserva de flujo o de volumen pulmonar para incrementar la ventilación. La estrategia consistente en reducir la HD e incrementar la LFE parece clínicamente más ventajosa, pues se asocia a menor disnea, mejor tolerancia al ejercicio y superior CVRS. La mayor resistencia de los músculos espiratorios se asocia con esta estrategia, lo que invita a pensar en un posible papel de la disfunción muscular espiratoria en el desarrollo de HD, hipótesis que debe verificarse. De ser así, las intervenciones destinadas a potenciar la función de los músculos de la prensa abdominal, como la incorporación del entrenamiento específico espiratorio a los programas de rehabilitación respiratoria, podrían dar lugar a una mejoría de los síntomas y de la CVRS, sobre todo en los pacientes con obstrucción grave que no presenten LFE.

Financiación

Estudio financiado en parte por becas FUCAP, SEPAR, FIS (98/1143), ISCHII (RTIC C03/11) y de la Comisión Europea (BMH4-CT98-3406).

Agradecimientos

Este estudio ha sido posible gracias a la colaboración inestimable de Fátima Morante, Ingrid Solanes, Manuel Brufal, Jordi Giner, Esperança Codina, Teresa Freixas, Nuria Calaf, Mercedes González, Rosa María Miralda, Montserrat Torrejón, Aparicia Ramos y Juanjo Cuesta.

Bibliografía

- Casanova C, Cote C, De Torres JP, Aguirre-Jaime A, Marin JM, Pinto-Plata V, et al. Inspiratory-to-total lung capacity ratio predicts mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005;171:591-7.
- Demedts M. Mechanisms and consequences of hyperinflation. *Eur Respir J.* 1990;3:617-8.
- O'Donnell DE, Revill SM, Webb A. Dynamic hyperinflation and exercise intolerance in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001;164:770-7.
- O'Donnell DE, Webb KA. Exertional breathlessness in patients with chronic flow-limitation. *Am Rev Respir Dis.* 1993;148:1351-7.
- Koulouris NG, Valta P, Lavoie A, Corbeil C, Chassé M, Braidly J, et al. A simple method to detect expiratory flow limitation during spontaneous breathing. *Eur Respir J.* 1995;8:306-13.
- Eltayara L, Becklake MR, Volta CA, Milic-Emili J. Relationship between chronic dyspnea and expiratory flow limitation in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 1996;154:1726-34.
- Koulouris NG, Dimopoulou I, Valta P, Finkelstein R, Cosío MG, Milic-Emili J. Detection of expiratory flow limitation during exercise in COPD patients. *J Appl Physiol.* 1997;82:723-31.
- Morris MJ, Madgwick RG, Lane DJ. Difference between functional residual capacity and elastic equilibrium volume in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax.* 1996;51:415-9.
- Mota S, Casan P, Drobnic F, Giner J, Ruiz O, Sanchis J, et al. Expiratory flow limitation during exercise in competition cyclists. *J Appl Physiol.* 1999;86:611-6.
- Aliverti A, Stevenson N, Dellacà RL, Lo Mauro A, Pedotti A, Calverley PMA. Regional chest wall volumes during exercise in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax.* 2004;59:210-6.
- Vogiatzis I, Georgiadou O, Golemati S, Aliverti A, Kosmas E, Kastanakis E, et al. Patterns of dynamic hyperinflation during exercise and recovery in patients with severe chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax.* 2005;60:723-9.
- Aliverti A, Iandelli I, Duranti R, Cala SJ, Kayser B, Kelly S, et al. Respiratory muscle dynamics and control during exercise with externally imposed expiratory flow limitation. *J Appl Physiol.* 2002;92:1953-63.
- Whipp BJ, Parry RL. Breathing during exercise. En: Fishman A, editor. *Handbook of physiology. The respiratory system*, Vol. 3. Bethesda, MD: American Physiology Society; 1986. p. 605-29.
- Ramirez-Sarmiento A, Orozco-Levi M, Barreiro E, Méndez R, Ferrer A, Broquetas J, et al. Expiratory muscle endurance in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax.* 2002;57:132-6.
- Ramirez-Sarmiento A, Orozco-Levi M, Güell R, Barreiro E, Hernández N, Mota S, et al. Inspiratory muscle training in patients with chronic obstructive pulmonary disease: structural adaptation and physiologic outcomes. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002;166:1491-7.
- Mota S, Güell R, Barreiro E, Solanes I, Ramirez-Sarmiento A, Orozco-Levi M, et al. Clinical outcomes of expiratory muscle training in severe COPD patients. *Respir Med.* 2007;101:516-24.
- Roca J, Sanchis J, Agustí-Vidal A, Rodríguez-Roisin R. Spirometric reference values for a Mediterranean population. *Bull Eur Physiopathol Respir.* 1986;22:217-24.
- Roca J, Rodríguez-Roisin R, Cobo E, Burgos F, Pérez J, Clausen JL. Single breath carbon monoxide diffusing capacity (DLCO) prediction equations for a Mediterranean population. *Am Rev Respir Dis.* 1990;141:1026-32.
- Morales P, Sanchis J, Cordero FJ, Díez JL. Presiones respiratorias estáticas máximas en adultos. Valores de referencia en una población caucásica mediterránea. *Arch Bronconeumol.* 1997;33:213-9.
- Martyn JB, Brown RH, Pare PD, Parry RL. Measurement of inspiratory muscle performance with incremental threshold loading. *Am Rev Respir Dis.* 1987;135:919-23.
- Orozco-Levi M, Gea J, Ferrer A, Méndez R, Ramirez-Sarmiento A, Maldonado D, et al. Expiratory muscles endurance in middle-aged healthy subjects. *Lung.* 2001;179:93-103.
- Jones N, Campbell EJM. *Clinical exercise testing*. Philadelphia, PA: Saunders; 1988.
- Valta P, Corbeil C, Lavoie A, Campodónico R, Koulouris N, Chassé M, et al. Detection of expiratory flow limitation during mechanical ventilation. *Am J Respir Crit Care Med.* 1994;150:1311-7.
- Quanjer PH, Tammeling GJ, Cotes JE, Pedersen DE, Peslin R, Yernault JC. Lung volumes and forced ventilatory flows. Report working party standardization of lung function tests. European Community for Steel and Coal. Official statement of the European Respiratory Society. *Eur Respir J.* 1993;6(Suppl 16):5-40.
- Mahler DA, Harver A. Measurement of symptoms: the benchmark of treatment. Minimizing the effects of dyspnea in COPD patients. *J Respir Dis.* 1987;8:23-34.
- Ferrer M, Alonso J, Prieto I, Plaza V, Monsó E, Marrades R, et al. Validity and reliability of the St George's Respiratory Questionnaire after adaptation to a different language and culture: the Spanish example. *Eur Respir J.* 1996;9:1160-6.
- Díaz O, Villafranca C, Ghezzi H, Borzone G, Leiva A, Milic-Emili J, et al. Role of inspiratory capacity on exercise tolerance in COPD patients with and without tidal expiratory flow limitation at rest. *Eur Respir J.* 2000;16:269-75.
- Tantucci C, Eliaff M, Duguet A, Zelter M, Similowski T, Derenne JP, et al. Dynamic hyperinflation and flow limitation during methacholine induced bronchoconstriction in asthma. *Eur Respir J.* 1999;14:295-301.
- Babb TG, Viggiano R, Hurley B, Staats B, Rodarte JR. Effect of mild-to-moderate airflow limitation on exercise capacity. *J Appl Physiol.* 1991;70:223-30.
- Pellegrino R, Brusasco V, Rodarte JR, Babb TG. Expiratory flow limitation and regulation of end-expiratory lung volume during exercise. *J Appl Physiol.* 1999;74:2552-8.
- Romer LM, Polkey MI. Exercise-induced respiratory muscle fatigue: implications for performance. *J Appl Physiol.* 2008;104:879-88.
- Simon M, LeBlanc P, Jobin J, Desmeules M, Sullivan MJ, Maltais F. Limitation of lower limb VO₂ during cycling exercise in COPD patients. *J Appl Physiol.* 2001;90:1013-9.
- Kyrrousis D, Mills GH, Polkey MI, Hamngard CH, Koulouris N, Green M, et al. Abdominal muscle fatigue after maximal ventilation in humans. *J Appl Physiol.* 1996;81:1477-83.
- Georgiadou O, Vogiatzis I, Stratakos G, Koutsoukou A, Golemati S, Aliverti A, et al. Effects of rehabilitation on chest wall volume regulation during exercise in COPD patients. *Eur Respir J.* 2007;29:284-91.
- Weiner P, Magadle R, Beckerman M, Weiner M, Berar-Yanay N. Specific expiratory training in COPD. *Chest.* 2003;124:468-73.
- Boni E, Corda L, Franchini D, Chirolri P, Damiani GP, Pini L, et al. Volume effect and exertional dyspnea after bronchodilator in patients with COPD with and without expiratory flow limitation at rest. *Thorax.* 2002;57:528-32.
- O'Donnell DE. Hyperinflation, dyspnea and exercise intolerance in chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Am Thorac Soc.* 2006;3:180-4.
- Liistro G, Veriter C, Dury M, Aubert G, Stanescu D. Expiratory flow limitation in awake sleep-disordered breathing subjects. *Eur Respir J.* 1999;14:185-90.
- Tantucci C, Duguet A, Ferretti A, Mehiri S, Arnulf I, Zelter M, et al. Effect of negative expiratory pressure on respiratory system flow resistance in awake snorers and nonsnorers. *J Appl Physiol.* 1999;87:969-76.
- Hadcroft J, Calverley PMA. Alternative methods for assessing bronchodilator reversibility in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax.* 2001;56:713-20.

Annex 1

Mota S, Güell R, Barreiro E, Solanes I, Ramírez-Sarmiento AL, Orozco-Levi M, Casan P, Gea J, Sanchis J. Clinical outcomes of expiratory muscle training in severe COPD patients. Respir Med 2007; 101: 516 – 524.



ELSEVIER

respiratoryMEDICINE

Clinical outcomes of expiratory muscle training in severe COPD patients[☆]

Susana Mota^{a,b}, Rosa Güell^a, Esther Barreiro^c, Ingrid Solanes^a,
Alba Ramírez-Sarmiento^c, Mauricio Orozco-Levi^c, Pere Casan^a,
Joaquim Gea^{c,*}, Joaquín Sanchis^a

^aDepartament de Pneumologia, Hospital de la Santa Creu i de Sant Pau, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, Spain

^bUnitat de Pneumologia-Servei de Medicina Interna, Hospital Santa Caterina, Girona, Spain

^cServei de Pneumologia & Unitat de Recerca en Múscul i Aparell Respiratori (URMAR), Hospital del Mar—IMIM, Universitat Pompeu Fabra, 27, E 08003 Barcelona, Spain

Received 28 December 2005; accepted 29 June 2006

KEYWORDS

Respiratory muscles;
Rehabilitation;
Breathing exercises;
Exercise;
Quality of life;
Dyspnoea

Summary

The most common symptoms in chronic obstructive pulmonary disease (COPD) patients are breathlessness and exercise limitation. Although both general and inspiratory muscle training have shown clinical benefits, the effects of specific expiratory muscle training remain controversial.

Objective: To investigate the effects of expiratory training on lung function, exercise tolerance, symptoms and health-related quality of life in severe COPD patients.

Methods: Sixteen patients (FEV₁, 28 ± 8% pred.) were randomised to either expiratory muscle or sham training groups, both completing a 5-week programme (30 min sessions breathing through an expiratory threshold valve 3 times per week) (50% of their maximal expiratory pressure (MEP) vs. placebo, respectively). Lung function, exercise capacity (bicycle ergometry and walking test), and clinical outcomes (dyspnoea and quality of life (St. George Respiratory Questionnaire (SGRQ))) were evaluated both at baseline and following the training period.

Results: Although lung function remained roughly unchanged after training, exercise capacity, symptoms and quality of life significantly improved. The improvement in both walking distance and the SGRQ score significantly correlated with changes in MEP.

[☆] This study was supported, in part, by Spanish Grants from FUCAP, SEPAR, FIS (98/1143) and ISC III (RTIC C03/11), as well as by a Grant of the European Commission (BMH4-CT98-3406). Very preliminary results were presented at the European Respiratory Society Annual Congress, Stockholm 2002.

*Corresponding author. Tel.: +34 93 248 31 38; fax: +34 93 221 32 37.

E-mail address: jgea@imim.es (J. Gea).

Conclusion: Our results confirm that a short outpatient programme of expiratory training can improve symptoms and quality of life in severe COPD patients. These effects could be partially explained by changes in expiratory muscle strength.

© 2006 Elsevier Ltd. All rights reserved.

Introduction

The efficacy of pulmonary rehabilitation on chronic obstructive pulmonary disease (COPD) patients has been demonstrated in many studies.^{1,2} Although pulmonary rehabilitation is a multi-dimensional therapy, muscle training appears to be its most effective component. This is not surprising since muscle dysfunction is common in COPD patients and, at least in part, appears to be the result of muscle deconditioning. General exercise, the training modality supported by the strongest evidence (level A) has been shown to improve exercise tolerance, dyspnoea and health-related quality of life.²⁻⁴ Clinical benefits of specific ventilatory muscle training, however, have remained equivocal.⁵ Nevertheless, different recent studies have shown that when training loads are well controlled, inspiratory training can induce specific improvements in the strength and endurance of inspiratory muscles, as well as a decrease in dyspnoea sensation both at rest and during exercise.⁶⁻⁸ Therefore, it is currently accepted that inspiratory training is a meaningful addition to pulmonary rehabilitation programmes, mostly in those COPD patients with inspiratory muscle weakness.^{7,9} However, the role of expiratory muscle training in COPD patients is much less well understood. On one hand, there is a relative paucity of data on expiratory muscle role in chronic respiratory conditions, on the other hand, the prevalence of expiratory muscle dysfunction and its impact in general clinical outcomes is unclear. Finally, the studies evaluating specific expiratory training programmes are rather scarce.

Expiratory muscles have been found to be active in COPD patients both at rest and during exercise, mostly at the end of expiration.^{10,11} Moreover, these muscles are progressively recruited during bronchospasm and ventilatory loading.^{12,13} Finally, they are essential for coughing and therefore, the clearance of the airways. However, these actions do not appear to result in significant muscle conditioning (training effect) in COPD patients. Although their maximal strength can be either only mildly decreased or relatively maintained,¹⁴⁻¹⁷ COPD patients can actually suffer from progressive expiratory muscle dysfunction as expressed by a reduced endurance and early appearance of fatigue.¹⁶ Moreover, even normal subjects can develop expiratory muscle fatigue during heavy ventilatory efforts.^{18,19} Therefore, it is more likely that expiratory muscles of COPD patients, which persistently work under the overloads of increased airway resistance and decreased lung elastic recoil,²⁰ would develop muscle dysfunction. It should be recognised, however, that the intensity of expiratory muscle dysfunction appears to be relatively low if compared with weakness shown by COPD patients in peripheral or inspiratory muscles.¹⁴⁻¹⁷

Weiner et al.¹⁷ recently reported that a 3-month programme of partially supervised expiratory muscle train-

ing using a threshold device was able to induce a significant increase in exercise capacity. These results were confirmed in a second study by the same authors.²¹ However, the benefits of expiratory training programme were lower than those achieved with inspiratory training alone, and similar to those obtained by combining inspiratory plus expiratory components.²¹ Nevertheless, the paucity of data does not allow for definitive conclusions. In addition, as previously demonstrated for inspiratory muscles, the intensity, frequency and duration of the loads, as well as the profile of the candidates, are determinant, and essential in the interpretation of data.^{6,22,23}

The aim of the present study was to confirm the clinical benefits of a specific expiratory muscle training, and to provide new information about the effects of a relatively short training programme (only 5 weeks) on respiratory function, exercise capacity, dyspnoea and health-related quality of life in severely obstructed COPD patients. These outcomes can be considered as the main short-time targets in the treatment of these patients.

Methods

Patients

We studied patients with COPD in stages III (severe) or IV (very severe) according to GOLD classification²³ (FEV₁/FVC < 70% and FEV₁ < 50% pred.). Exclusion criteria were a positive bronchodilator response (FEV₁ increase > 200 ml after 200 µg of inhaled salbutamol), chronic respiratory failure (PaO₂ lower than 60 Torr), abnormal body mass index (BMI) > 30 or < 20 kg/m², bronchial asthma, coronary disease, chronic metabolic or orthopaedic diseases, recent abdominal or thoracic surgery, and/or treatment with corticosteroids, hormones or chemotherapy. The patients were simultaneously participating in parallel studies aimed at investigating phenotypic changes induced by different training programs in respiratory muscles. All subjects gave their written informed consent prior to their participation in the study.

Study design

The protocol followed the World Medical Association guidelines for research on humans²⁴ and was approved by our institutional ethical committees. After a 4-week run-in period, during which their clinical stability was verified, the patients were randomised to either expiratory muscle training or sham training. Clinical and physiological measurements were performed before and at the end of the programme, and the research team was blind regarding the assigned training or sham groups.

Training programme

Training was done at the hospital under the supervision of an experienced physiotherapist. During the 1st week, patients received 3 sessions of general chest physiotherapy techniques (relaxation and postural drainage). From the 2nd to the 6th week both the control and the training groups had three 30-min sessions per week breathing through an expiratory threshold device.²⁵ The load in the training group was equivalent to around 50% of their maximal expiratory pressure (MEP) whereas no additional loads were used in the sham training group. Initially, repeated cycles of 3 min of work followed by 2 min of rest were conducted (total work-time 18 min). The length of work intervals was increased on a weekly basis while rest periods were shortened to obtain a total work time of 30 min in the last week of the programme. The valve opening pressure was continuously monitored at the mouthpiece to ensure the achievement of the target pressure. At the end of each session, 15 min of general abdominal muscle exercises were also used in the training group.

Lung function

Forced spirometry, as well as inspiratory capacity (IC), maximal voluntary ventilation, plethysmographic lung volumes, carbon monoxide transfer coefficient (DLco), arterial blood gases, and MEP were determined as described in previous articles,^{6,16} and are expressed as percentages of appropriate reference values.²⁶⁻²⁹

Exercise tests

This included a 6-min walking test (6'WT), leg cycloergometry and arm cycloergometry. The 6'WT^{30,31} was performed along a hospital corridor with continuous pulse oximetry monitoring. Both pre- and post-test dyspnoea (Borg scale) and distance walked were recorded. Each patient received instructions about the test and standardised encouragement to walk covering as much ground as possible. We performed 2 tests, with at least 30 min rest between them, and the highest distance obtained in the two tests was chosen. Incremental bicycle ergometry to volitional exhaustion was also performed for both upper and lower limbs using the classical protocol described by Jones and Campbell³². Dyspnoea as well as limb symptoms were assessed (Borg scales) at baseline, every 2 min and at the end of the incremental limb exercise tests. Physiological variables were analysed at three different levels: maximal effort, 70% of pre-training peak O₂ uptake, and 60% of maximal voluntary ventilation.

Dyspnoea and health-related quality of life

Dyspnoea during daily activities was evaluated using a modified Medical Research Council (MRC) scale,³³ whereas quality of life was assessed using the St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ) in its Spanish version.^{34,35} The latter is an instrument, specific for COPD, which includes three different scales evaluating symptoms, activity and impact. The overall and each scale scores range from

0 to 100 (from no change to maximum change in quality of life, respectively).

Statistical analysis

Values are expressed as mean and standard error ($\bar{x} \pm \text{SEM}$). Baseline and post-training data were compared within groups using the Wilcoxon test for paired samples. The Mann-Whitney *U*-test was used to compare data and percentages of change between both groups. Correlations were studied by calculating the Spearman coefficient. A *P* value <0.05 was considered statistically significant.

Results

Eighteen male COPD patients were initially enrolled (8 for the control group and 10 for the expiratory training group). However, two patients in the sham training group did not finish the study: one because of a COPD exacerbation and the other due to a gouty arthritis episode. The main baseline characteristics of all patients who finished the programme were similar in the 2 groups (Table 1). All patients had severe-to-very severe airway obstruction and most also had air trapping, decreased CO transfer coefficient, expiratory muscle dysfunction and mild-to-moderate hypoxaemia.

Respiratory function

Following expiratory training lung function remained essentially unchanged (Table 2 and Fig. 1a). However, MEP increased by 19%. No significant changes were observed in the sham group. When percentages of change following intervention were used to compare both groups, no differences were observed for respiratory function variables except for MEP. However, hyperinflation showed a slight tendency to be lower in those patients belonging to the

Table 1 Baseline characteristics of study subjects.

	Sham training (n = 6)	Expiratory training (n = 10)
Age, yr	66 ± 3	62 ± 2
Height, cm	167 ± 3	168 ± 2
Weight, kg	67 ± 5	67 ± 4
FEV ₁ , % pred.	28 ± 3	27 ± 3
TLC, % pred.	115 ± 1	131 ± 6
MEP, % pred.	72 ± 9	68 ± 6
DLCO, % pred.	48 ± 8	46 ± 6
PaO ₂ , Torr	68 ± 2	72 ± 2
PaCO ₂ , Torr	46 ± 3	44 ± 2
VO _{2 max} , % pred.	59 ± 5	53 ± 7
6'WT distance, m	430 ± 47	421 ± 34

Values are represented as $\bar{x} \pm \text{SEM}$. Abbreviations: DLco, carbon monoxide diffusing coefficient; PaO₂ and PaCO₂, arterial blood partial pressures for oxygen and carbon dioxide, respectively; VO_{2 max}, maximal oxygen uptake (cycloergometry); 6'WT, 6-min walking test.

Table 2 Lung function data before (baseline) and after (end) training.

	Sham training (n = 6)		Expiratory muscle training (n = 10)	
	Baseline	End	Baseline	End
FVC, L	2.64 ± 0.19	2.88 ± 0.23	2.80 ± 0.13	2.96 ± 0.10
FEV ₁ , L	0.84 ± 0.07	0.91 ± 0.08	0.87 ± 0.08	0.86 ± 0.07
FEV ₁ /FVC, %	32 ± 4	32 ± 3	32 ± 2	29 ± 2
IC, L	1.72 ± 0.16	1.89 ± 0.14	1.47 ± 0.16	1.72 ± 0.08
FRC, L	5.08 ± 0.19	4.9 ± 0.25	6.42 ± 0.45	6.13 ± 0.39
RV, L	4.14 ± 0.21	3.90 ± 0.29	5.09 ± 0.49	4.81 ± 0.43
TLC, L	6.80 ± 0.32	6.79 ± 0.36	7.89 ± 0.48	7.77 ± 0.40
RV/TLC, %	61 ± 2	57 ± 3	63 ± 3	61 ± 3
MEP, cm H ₂ O	130 ± 10	131 ± 8	123 ± 12	147 ± 12*

For abbreviations see the text. *P < 0.05 in the comparison of pre- and post-training values.

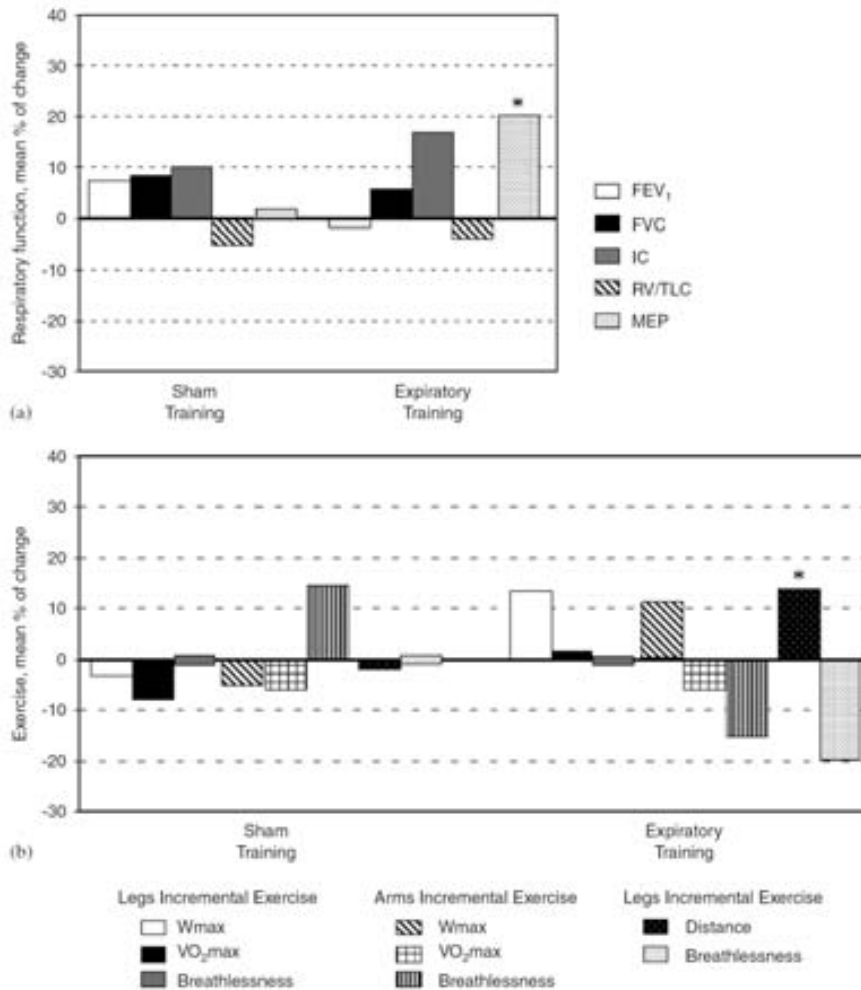


Figure 1 (a) Mean changes observed in representative variables of respiratory function following either sham training or expiratory muscle training. (b) Mean changes in exercise variables observed after training. From left to right, parameters corresponding to leg cycleergometry, arm cycleergometry and the 6 min walking test. *P < 0.05.

trained group (their increase in IC was 17% vs. only 9.8% in the control group, $P = 0.10$).

Exercise

The main variables obtained when exercising are shown in Table 3 and Fig. 1b. The distance walked during the 6'WT significantly improved after muscle training (13%), with no changes in the sham group. In addition, the change in the level of dyspnoea from baseline to the end of the walking test shown by trained patients was significantly better than that of controls (20 vs. 0%, respectively). Moreover, although no significant changes were observed in the incremental limb exercise tests in either trained or control patients, the analysis of the percentages of change in each group evidenced significant differences favouring trained patients in maximal workloads obtained in either leg or arm cycloergometries (12% and 11% vs. -3% and -5%, respectively, $P < 0.05$ both). In addition, the improvement in exertional dyspnoea observed in trained patients for the latter test was significantly higher than that shown by the sham group ($P < 0.05$) (Fig. 1b).

Dyspnoea at rest and health-related quality of life

The MRC scores showed that dyspnoea at rest improved in the training group (3 ± 1 vs. 2 ± 1 , $P < 0.01$) but not in the sham group (2 ± 2 vs. 2 ± 1). In addition, the former group showed a significant decrease in the SGRQ overall score, and specifically in symptoms and impact domains, after the programme (Fig. 2).

Correlations of changes induced by training

The increase in expiratory muscle strength observed in the trained group correlated with the improvements in both the distance walked, and the activity, impact and global scores obtained in the SGRQ (Fig. 3). Finally, a significant relationship was found between changes in exertional dyspnoea measured at the end point of the 6'WT and changes in the QoL assessment with global scale, $r = 0.634$, $P < 0.05$.

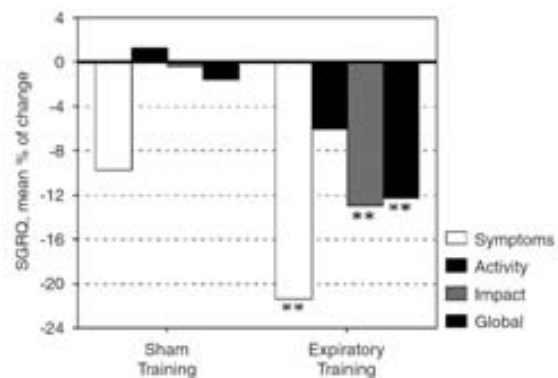


Figure 2 Mean changes in the St. George Respiratory Questionnaire (SGRQ) scores observed after the expiratory training programme. White bars correspond to the symptoms score; striped bars to the activity score; grey bars to the impact score; and black bars to the global SGRQ score. ** $P < 0.01$.

Table 3 Exercise variables before and after training.

	Sham training (n = 6)		Expiratory muscle training (n = 10)	
	Baseline	End	Baseline	End
Legs incremental exercise test				
W_{max} , Kpm/min	500 ± 82	483 ± 60	420 ± 54	470 ± 56
$\dot{V}O_{2max}$, L/min	0.96 ± 0.10	0.88 ± 0.09	0.93 ± 0.10	0.94 ± 0.08
\dot{V}_E , L/min	36 ± 5	34 ± 5	33 ± 3	35 ± 4
V_T , L	0.97 ± 0.11	0.99 ± 0.12	0.91 ± 0.06	0.99 ± 0.06
V_T/T_i , L/s	1.6 ± 0.22	1.49 ± 0.25	1.45 ± 0.14	1.66 ± 0.14*
Breathlessness, Borg	8 ± 1	8 ± 1	7 ± 1	7 ± 1
Arms incremental exercise test				
W_{max} , Kpm/min	200 ± 43	190 ± 30	185 ± 26	205 ± 32
$\dot{V}O_{2max}$, L/min	0.81 ± 0.08	0.75 ± 0.04	0.88 ± 0.08	0.82 ± 0.07
Breathlessness, Borg	7 ± 1	8 ± 0	7 ± 1	6 ± 1
Six-min walking test				
Distance, m	430 ± 47	423 ± 45	421 ± 34	474 ± 32**
Breathlessness, Borg	3 ± 1	3 ± 1	5 ± 1	4 ± 0

All data correspond to the maximal effort in each test. W_{max} indicates maximal work rate; $\dot{V}O_{2max}$, maximal oxygen consumption; \dot{V}_E , minute ventilation; V_T , tidal volume; V_T/T_i , mean inspiratory flow. * $P < 0.05$ and ** $P < 0.01$ in the comparison between pre- and post-training values.

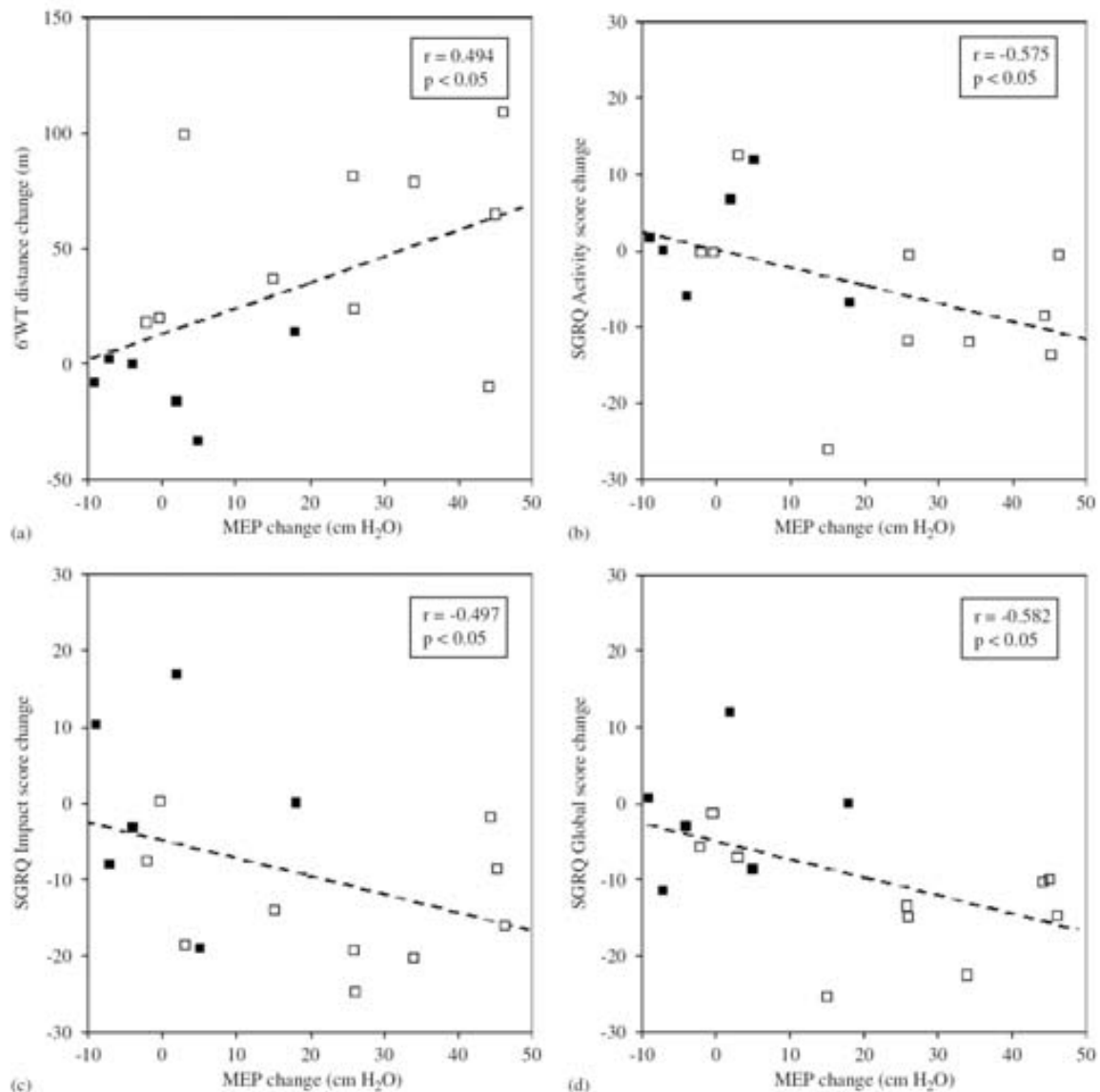


Figure 3 Relationships between changes in maximal expiratory pressure (MEP) following the training period on one hand, and modifications in (a) the distance obtained in the 6'WT, as well as in (b) the activity score, (c) the impact score and (d) the global score obtained in the SGRQ, on the other. Open squares represent trained patients while closed squares correspond to the control group.

Discussion

The main finding of the present study is the significant improvement in dyspnoea at rest, health-related quality of life, and timed walking distance in COPD patients following a short expiratory muscle training period. Most of these changes were proportional to the improvement in expiratory muscle strength. It should be noted that improvements in SGRQ scores and walking test distance were not only statistically significant but also should be considered clinically relevant.^{34–36} The complementary analysis of differential changes in trained and control groups also revealed that improvements were greater in the former

regarding maximal workloads obtained in either arm or leg cycloergometries, as well as in exertional dyspnoea in both the 6'WT and the upper limb exercise.

Although expiratory muscles have been little studied, it is known that in COPD patients these muscles can exhibit weakness, as evidenced by either mild reductions in maximal force and/or endurance.^{15–17,20} Since muscle weakness might be improved through different mechanisms by training, we hypothesised that a specific expiratory training programme using an appropriate schedule would promote clinical benefits. This study was designed to respond to the relative lack of information about the impact of expiratory training on symptoms, quality of life and

exercise in a clinical context, and the results observed confirm our initial hypothesis. The significant increase of expiratory muscle strength and its close correlation with the improvement in certain exercise and life-quality variables, strongly suggest a causative role for the former mechanism. Although MEP manoeuvre is volitional and therefore, can be biased by learning, the absence of changes in the control group strongly argues for an actual increase in expiratory muscle strength in trained patients. Our findings are also consistent with the results of Weiner et al.¹⁷ regarding the benefits of expiratory training in exercise tolerance since submaximal exercise capacity (as measured by the walking test) increased significantly, and maximal work also tended to increase in both arm and leg incremental exercise tests.

The observation of an improvement in dyspnoea during activities of daily living as well as in health-related quality of life following expiratory training in severe COPD are probably the most relevant findings for the clinical practise. The perception of breathing difficulty during everyday tasks is modulated by physical, psychological and socio-cultural factors and it is known to be the main component of health-related quality of life in such patients.^{34,35} When Suzuki et al.³⁷ studied the effects of specific expiratory training in healthy individuals, they were able to provide evidence of improved strength and reduced sensation of respiratory effort. Weiner et al.^{17,21} however, found no significant changes in dyspnoea (measured by Mahler's baseline and transitional indices) after expiratory muscle training in a group of less severely obstructed COPD patients, who in any case had a more limited exercise capacity than ours. The differences between study populations, training protocols and instruments of measurement could explain the discrepancy, although it may also be attributable to insufficient statistical power.

In accordance with dyspnoea changes observed in the present study, health-related quality of life (not previously evaluated by Weiner et al.)^{17,21} also improved significantly in our patients, both phenomena being statistically associated. This finding itself denotes the achievement of a capital goal for an integrated COPD treatment, since quality of life appears to have an independent prognostic value in the natural history of the disease, in terms of use of health resources, hospitalisation rates and survival.³⁸

According to our results, four different possible mechanisms may have been implicated in the clinical improvement observed in COPD patients following expiratory training. First of all, a decrease in work-related oxygen consumption for the expiratory muscles. Since breathing pattern, ventilation, oxygen saturation, and heart rate during the exercise tests did not change following training, and peak oxygen uptake remained the same while maximal work tended to increase, clinical improvement could be a product of favourable changes in local expiratory muscle metabolism (i.e. a decrease in their oxygen consumption). Although the level of the stimulus delivered by the training programme used in the present study is theoretically able to induce aerobic adaptation within muscle fibres,⁶ the methodological approach required to test this hypothesis necessarily would need further studies.

The second mechanism for clinical benefits observed following training in our COPD patients is a potential desensitisation to dyspnoea. The patients in our treatment

group walked a statistically significant and clinically meaningful greater distance on the walking test, without an increase in Borg-rated dyspnoea. In fact, when analysing percentages of change in both trained and control patients, significant improvements favouring the former group were observed both in the walking test and arm cycloergometry in spite of increases in the workloads in both tests. Moreover, the perception of dyspnoea at maximal leg exercise did not change regardless of the greater improvement in workload reached by trained patients. All of this indicates an effective decrease in their task-related sensation of breathlessness. This perception is known to be a complex process in which the implicated factors are mainly those that promote increased output by respiratory system motoneurons³⁹⁻⁴²; and there is evidence that both inspiratory and expiratory muscle subsequent efforts play a role in generating the sensation of breathing effort.⁴⁰

The third mechanism that would explain the clinical improvement observed in our patients is a reduction in lung volumes. We actually found that trained patients showed a mild tendency to have less air trapping (as expressed by different tendencies in FVC, inspiratory capacity, FRC and RV). However, one might have expected that increased expiratory strength would have favoured dynamic airway compression during exhalation. Nevertheless, expiratory muscle training may also act on the complex mechanisms involved in hyperinflation in two other different ways. For instance, by modifying the static equilibrium between the lung and the chest wall (improving abdominal muscle tone and elevating the diaphragm to diminish thoracic air trapping)⁴³; and/or by increasing expiratory muscle activity to compensate for inspiratory muscle activity during expiration.⁴⁴ The absence of significant correlations between the clinical benefits of training and static lung volumes in our study, however, argues against a role for hyperinflation at rest. Although we did not investigate dynamic hyperinflation during exercise, our observation of an increased mean inspiratory flow at peak exercise in trained patients may reflect changes in inspiratory muscle activity as a by-product of mechanical modifications (such as a reduction in end-expiratory volume). However, it seems unlikely that a clinically relevant decrease in dynamic hyperinflation took place in patients who probably became flow-limited during exercise.⁴³

Finally, the expiratory muscle training could have led to a more effective cough and therefore, a more efficient clearance of the airways. This was not assessed in our study. However, even if coughing capacity has been improved, it is unlikely that this would have a relevant role in our patients, who were clinically stable and non-bronchorrheic, with a daily sputum volume that was less than 30 mL according to our records.

General muscle training is probably the most widely used component in rehabilitation programs. Alone or combined with inspiratory muscle training, it has been clearly shown to induce clinical changes in COPD patients.^{1-3,5,6} However, in keeping with some other recent reports,^{17,21} our results clearly indicate that specific expiratory muscle training is also capable of inducing desired clinical benefits in severely obstructed COPD patients. In our experience this sort of training is easy to incorporate into clinical practise and has no adverse effects. Furthermore, its simplicity suggests that

expiratory muscle training could probably also be performed at home, given a few supervised sessions to ensure correct procedure on the part of the patient. However, the actual feasibility of expiratory training home application should be evaluated in further studies. The efficacy of expiratory muscle training in comparison with the training of other muscle groups also warrants investigation. In this respect, as previously mentioned, Weiner and McConell⁹ does not favour expiratory in front of inspiratory training, for two main reasons. In the first place, they reported greater improvement in the 6-min walked distance after inspiratory muscle training than after expiratory training, with no additional benefits resulting from the combination of both modalities.²¹ In contrast, our group did not find significant changes in exercise capacity in a group of very obstructed COPD patients after a short inspiratory training programme structured in a similar way to the expiratory training used in the present study.⁶ The second finding that caused Weiner and McConell⁹ not to favour expiratory training over inspiratory training is that it was only after the latter that they found an improvement in dyspnoea at rest. We, however, did find an improvement after expiratory training. Discrepancies between their observations and ours remain an interesting question to explore but, as mentioned above, they are probably related to differences in protocols and patient profiles.

Our study has some limitations derived from the relatively small number of patients finally included. However, this is a restriction common to many other randomised placebo controlled studies and can be partially counterbalanced by comparison between percentages of change in different groups. On the other hand, although this limitation might seem to imply that our conclusions should be taken cautiously, the coincidence with findings obtained in previous studies strongly argues for their consistence.

To sum up, we confirm that specific expiratory muscle training improves functional exercise capacity as assessed by timed walking distance, and decreases dyspnoea during daily living activities, resulting in a better health-related quality of life in patients with severe COPD. Although our understanding of the physiological mechanisms underlying these benefits is not complete, our results suggest that they are directly related to changes occurring in expiratory muscle physiology.

Acknowledgements

We would like to thank Ms. Mercè Sangenis, Ms. Fátima Morante and Dr. Manuel Brufal for their important collaboration for the patients training and assistance, and to Mr. Juanjo Cuesta and Roger Marshall for their editing help.

References

- Lacasse Y, Wong E, Guyatt GH, King D, Cook DJ, Goldstein RS. Meta-analysis of respiratory rehabilitation in chronic obstructive pulmonary disease. *Lancet* 1996;**348**:1115-9.
- Ries AL, Kaplan RM, Limberg TM, Prewitt LM. Effects of pulmonary rehabilitation on physiologic and psychosocial outcomes in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Intern Med* 1995;**122**:823-32.
- ACCP/AACVPR pulmonary rehabilitation guidelines panel. Pulmonary rehabilitation. Joint ACCP/AACVPR evidence-based guidelines. *Chest* 1997;**112**:1363-96.
- Griffiths TL, Burr ML, Campbell IA, Lewis-Jenkins V, Mullins J, Shiels K, et al. Results at 1 year of outpatient multidisciplinary pulmonary rehabilitation: a randomised controlled trial. *Lancet* 2000;**355**:362-8.
- Smith K, Cook D, Guyatt GH, Madhavan J, Oxman AD. Respiratory muscle training in chronic airflow limitation: a meta-analysis. *Am Rev Respir Dis* 1992;**145**:533-9.
- Ramirez-Sarmiento A, Orozco-Levi M, Güell R, Barreiro E, Hernandez N, Mota S, et al. Inspiratory muscle training in patients with chronic obstructive pulmonary disease: structural adaptation and physiologic outcomes. *Am J Respir Crit Care* 2002;**166**:1491-7.
- Lötters F, Van Tol B, Kwakkel G, Gosselink R. Effects of controlled inspiratory muscle training in patients with COPD: a meta-analysis. *Eur Respir J* 2002;**20**:570-6.
- Geddes EL, Reid WD, Crowe J, O'Brien K, Brooks D. Inspiratory muscle training in adults with chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review. *Respir Med* 2005;**99**:1158-440.
- Weiner P, McConnell A. Respiratory muscle training in chronic obstructive pulmonary disease: inspiratory, expiratory, or both? *Curr Opin Pulm Med* 2005;**11**:140-4.
- Ninane V, Rypens F, Yernault JC, et al. Abdominal muscle use during breathing in patients with chronic airflow obstruction. *Am Rev Respir Dis* 1992;**146**:16-21.
- Ninane V, Yernault JC, De Troyer A. Intrinsic PEEP in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Role of expiratory muscles. *Am Rev Respir Dis* 1993;**148**:1037-42.
- Gorini M, Misuri G, Duranti R, et al. Abdominal muscle recruitment and PEEPI during bronchoconstriction in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 1997;**52**:355-61.
- O'Donnell DE, Sanii R, Anthonisen R, et al. Expiratory resistive loading in patients with severe chronic airflow limitation. *Am Rev Respir Dis* 1987;**136**:102-7.
- Man WD, Hopkinson NS, Harraf F, Nikolettou D, Polkey MI, Moxham J. Abdominal muscle and quadriceps strength in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2005;**60**:718-22.
- Gosselink R, Troosters T, Decramer M. Peripheral muscle weakness contributes to exercise limitation in COPD. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;**153**:976-80.
- Ramirez-Sarmiento A, Orozco-Levi M, Barreiro E, Méndez R, Ferrer A, Broquetas J, et al. Expiratory muscle endurance in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2002;**57**:132-6.
- Weiner P, Magadle R, Beckerman M, Weiner M, Berar-Yanay N. Specific expiratory training in COPD. *Chest* 2003;**124**:468-73.
- Fuller D, Sullivan J, Fregosi RF. Expiratory muscle endurance performance after exhaustive submaximal exercise. *J Appl Physiol* 1996;**80**:1495-502.
- Loke J, Mahler DA, Virgulto JA. Respiratory muscle fatigue after marathon running. *J Appl Physiol* 1982;**52**:821-4.
- Whipp BJ, Pardy RL. Breathing during exercise. In: *Handbook of physiology. The respiratory system. Breathing during exercise*. Section 3, vol. III, pt. 2, chapter 34. Bethesda, MD: American Physiology Society; 1986. p. 605-29.
- Weiner P, Magadle R, Beckerman M, Weiner M, Berar-Yanay N. Comparison of specific expiratory, inspiratory and combined muscle training programs in COPD. *Chest* 2003;**124**:1357-64.
- Gosselink R, Troosters T, Decramer M. Exercise training in COPD patients: the basic questions. *Eur Respir J* 1997;**10**:2884-91.
- www.goldcopd.com. Global initiative for obstructive lung disease (GOLD). Global strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. *NHLBI/WHO workshop report*. Bethesda: National Heart, Lung and Blood Institute; Updated 2004.

24. World Medical Association. Declaration of Helsinki: Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects, as amended by the 52nd WMA Assembly, Edinburgh, Scotland, October 2000; Note of Clarification on Paragraph 29 added by the WMA General assembly. Washington, DC; 2002.
25. Orozco-Levi M, Gea J, Maldonado D. Proposal of a threshold pressure device to assess the endurance of expiratory muscles. *Lung* 2001;179:93-103.
26. Roca J, Sanchis J, Agusti-Vidal A, Rodríguez-Roisin R. Spirometric reference values for a Mediterranean population. *Bull Eur Physiopathol Respir* 1986;22:217-24.
27. Roca J, Burgos F, Barbera JA, Sunyer J, Rodríguez-Roisin R, Castellsague J, et al. Prediction equations for plethysmographic lung volumes. *Respir Med* 1998;92:454-60.
28. Roca J, Rodríguez-Roisin R, Cobo E, Burgos F, Pérez J, Clausen JL. Single-breath carbon monoxide diffusing capacity (DLCO) prediction equations for a Mediterranean population. *Am Rev Respir Dis* 1990;141:1026-32.
29. Morales P, Sanchis J, Cordero PJ, Díez J L. Maximum static respiratory pressures in adults. The reference values for a Mediterranean Caucasian population. *Arch Bronconeumol* 1997;33:213-9.
30. Butland RJ, Pang J, Gross ER, Woodcock AA, Geddes DM. Two, six, and 12 min walking tests in respiratory disease. *Br Med J* 1982;284:1607-8.
31. Guyatt GH, Pugsley SO, Sullivan MJ, Thompson PJ, Berman L, Jones NL, et al. Effect of encouragement on walking test performance. *Thorax* 1984;39:818-22.
32. Jones N, Campbell EJM. *Clinical exercise testing*. Philadelphia, PA: Saunders; 1988.
33. Mahler DA, Harver A. Measurement of symptoms: the benchmark of treatment. Minimizing the effects of dyspnea in COPD patients. *J Respir Dis* 1987;8:23-34.
34. Jones PW, Quirck FH, Baveystock CM. The St. George's Respiratory Questionnaire. *Respir Med* 1991;85(Suppl. B): 25-31.
35. Ferrer M, Alonso J, Prieto L, Plaza V, Monsó E, Marrades R, et al. Validity and reliability of the St. George's Respiratory Questionnaire after adaptation to a different language and culture: the Spanish example. *Eur Respir J* 1996;9:1160-6.
36. 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;155:1278-82.
37. Suzuki S, Sato M, Okubo T. Expiratory muscle training and sensation of respiratory effort during exercise in normal subjects. *Thorax* 1995;50:366-70.
38. Domingo-Salvany A, Lamarca R, Ferrer M, Garcia-Aymerich J, Alonso J, Félez M, et al. Health-related quality of life and mortality in male patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166:680-5.
39. Eltayara L, Becklake MR, Volta CA, Milic-Emili J. Relationship between chronic dyspnea and expiratory flow limitation in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;154:1726-34.
40. Kayser B, Sliwinski P, Yan S, Tobiasz M, Macklem PT. Respiratory effort sensation during exercise with induced expiratory-flow limitation in healthy humans. *J Appl Physiol* 1997;83: 936-47.
41. Marin JM, Montes de Oca M, Rassulo J, Celli BR. Ventilatory drive at rest and perception of exertional dyspnea in severe COPD. *Chest* 1999;115:1293-300.
42. American Thoracic Society. Dyspnea. Mechanisms, assessment and management: a consensus statement. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159:321-40.
43. Demedts M. Mechanisms and consequences of hyperinflation. *Eur Respir J* 1990;3:617-8.
44. Morris MJ, Madgwick RG, Lane DJ. Difference between functional residual capacity and elastic equilibrium volume in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 1996;51:415-9.
