

Aplicabilidad de las pruebas de esfuerzo en neumología

J. Ribas

Servicio de Medicina-Neumología. Hospital-Residència Sant Camil. Sant Pere de Ribes. Barcelona.

Introducción

La prueba de esfuerzo permite la evaluación simultánea de la capacidad de los sistemas respiratorio y cardiovascular para llevar a cabo su función principal: el intercambio de gases entre las mitocondrias y la atmósfera. No entra dentro de los objetivos de esta revisión el estudio de la fisiología del ejercicio, por lo que remitimos al lector interesado a excelentes textos sobre la materia^{1,2}. Las aplicaciones de la prueba de esfuerzo en neumología se han ampliado de manera significativa en los últimos años. Además del diagnóstico de la cardiopatía isquémica, la prueba de esfuerzo tiene otras muchas aplicaciones que pueden resultar muy útiles para nuestra especialidad. En primer lugar, mediante la comparación del valor del consumo de oxígeno pico (VO_2 pico) y del valor de la carga pico (W pico), obtenidos durante una prueba de esfuerzo de tipo incremental con unos valores de referencia derivados de ecuaciones de predicción³⁻⁵, es posible determinar si la capacidad de esfuerzo del individuo se ajusta a la normalidad. En segundo lugar, si la capacidad de esfuerzo determinada mediante el VO_2 pico y/o la W pico es inferior a la esperada, la prueba de esfuerzo permite el análisis del factor o factores limitantes de la misma. De forma resumida, podemos considerar que existen cuatro tipos de limitación: ventilatoria, hemodinámica, debida al intercambio de gases y de tipo metabólico.

Aspectos metodológicos

La complejidad de la prueba de esfuerzo es variable, dependiendo de los medios de cada centro y de la información que quiera obtenerse de la misma. En un extremo estaría el *walking test* (6 o 12 min) con oximetría no invasiva, y en el otro la prueba de esfuerzo invasiva con medición del intercambio de gases y de la hemodinámica pulmonar.

En la mayoría de centros se emplean la bicicleta ergométrica o el tapiz rodante para llevar a cabo la prueba de esfuerzo. Ninguno de los dos sistemas es ideal. El

VO_2 pico es un 5-10% mayor si el esfuerzo se realiza en tapiz rodante⁶; además, el caminar es una forma de ejercicio muy familiar para todos los pacientes. Por otra parte, la bicicleta ergométrica permite una cuantificación mucho más exacta de la carga alcanzada (Watts).

Existen dos grandes tipos de protocolos de esfuerzo: el test de esfuerzo incremental y el test de esfuerzo de carga constante. El primero es el más utilizado. Durante un protocolo incremental, la carga se incrementa de forma progresiva hasta que el paciente detiene voluntariamente el esfuerzo porque está exhausto (prueba de esfuerzo incremental limitada por síntomas). El incremento de carga puede efectuarse de forma continua o escalonada, generalmente con aumentos de 20-30 Watts cada minuto. Existen fórmulas que permiten determinar el incremento a partir del VO_2 calculado para el pedaleo sin carga¹. La prueba de esfuerzo de carga constante tiene una utilidad más restringida. Generalmente, se realiza al 50-70% de la carga máxima alcanzada en una prueba de tipo incremental realizada con anterioridad⁷. Los protocolos de carga constante se utilizan cuando es necesario alcanzar unas condiciones estables (*steady-state*), necesarias para algunas determinaciones (hemodinámica pulmonar y estudio de las relaciones ventilación/perfusión mediante la técnica de eliminación de gases inertes múltiples). También son aconsejables los protocolos de carga constante cuando se evalúa la necesidad de O_2 suplementario durante el esfuerzo, ya que de esta forma se simulan mejor los niveles de actividad física realizados en la vida diaria⁷.

VARIABLES QUE SE MONITORIZAN DURANTE UNA PRUEBA DE ESFUERZO

Los sistemas informatizados disponibles en la actualidad para la práctica de las pruebas de esfuerzo permiten analizar un número considerable de variables, entre las que destacan las siguientes^{7,8}:

Flujo respiratorio. Suele emplearse un neumotacógrafo. Permite el cálculo de la frecuencia respiratoria, ventilación-minuto (V_E), reserva ventilatoria y patrón ventilatorio.

Concentraciones de O_2 y CO_2 en el aire espirado. Permiten el cálculo del VO_2 y de la producción de CO_2 (VCO_2). A partir de ambas variables se deriva el valor del cociente respiratorio ($R = \text{VCO}_2/\text{VO}_2$).

Correspondencia: Dr. J. Ribas.
Servicio de Medicina-Neumología. Hospital-Residència Sant Camil.
Crta. de Puigmoltó, km 0,8. 08810 Sant Pere de Ribes. Barcelona.

Recibido: 14-6-99; aceptado para su publicación: 20-7-99.

(Arch Bronconeumol 2000; 36: 44-51)

Variables hemodinámicas. A través de la monitorización electrocardiográfica se conoce en todo momento la frecuencia cardíaca. Además, se pueden detectar cambios isquémicos y arritmias inducidas por el ejercicio. También es necesario realizar la monitorización de la presión arterial, ya sea de forma no invasiva (esfigmomanómetro) o invasiva (transductor de presión conectado a un catéter arterial radial).

Variables de intercambio de gases. Aunque la oximetría no invasiva (pulsioximetría) permite monitorizar de forma continua la saturación arterial de O_2 (SaO_2), la PaO_2 es una variable mucho más relevante para valorar los efectos de las enfermedades pulmonares sobre el intercambio de gases. En consecuencia, y teniendo en cuenta que la SaO_2 no es un parámetro sensible para detectar cambios en la PaO_2 durante el esfuerzo⁸, siempre que se requiera una valoración detallada del intercambio de gases será necesario disponer de una muestra de sangre arterial para su análisis, que además permitirá conocer el comportamiento de la $PaCO_2$ y del pH arterial durante el esfuerzo.

Además de las variables descritas, vale la pena destacar la determinación del *umbral láctico*. El umbral láctico corresponde al nivel de esfuerzo (VO_2) por encima del cual se activa la producción anaeróbica de energía, produciéndose un incremento sostenido en la concentración de ácido láctico, que puede medirse en la sangre⁷. El umbral láctico puede determinarse de forma invasiva (determinación de lactato en sangre arterial) o no invasiva (método de los equivalentes ventilatorios y método *V-slope*)⁷. El umbral láctico es un indicador del nivel de esfuerzo que puede ser tolerado durante períodos prolongados y también sirve como referencia del nivel de ejercicio que puede prescribirse en programas de rehabilitación. La determinación del umbral láctico también es útil en la interpretación de los resultados de una prueba de esfuerzo. Un VO_2 pico significativamente inferior al esperado habiendo superado el umbral láctico indica una limitación real de la tolerancia al ejercicio. Por el contrario, un VO_2 pico reducido sin haber alcanzado el umbral láctico podría ser indicativo de simulación.

Durante la prueba de esfuerzo también puede registrarse información subjetiva proporcionada por el paciente. En este sentido, resultan especialmente útiles las escalas visuales analógicas empleadas para la cuantificación de la disnea durante el esfuerzo⁸.

Todas las variables recogidas durante una prueba de esfuerzo deben interpretarse de una forma conjunta, integrando la información proporcionada por cada una de ellas. Existen excelentes revisiones sobre este tema, a las que remitimos al lector interesado^{1,9}.

Enfermedades pulmonares y esfuerzo

Antes de revisar las aplicaciones clínicas de la prueba de esfuerzo vale la pena repasar el comportamiento de las distintas variables durante el ejercicio en cada una de las patologías respiratorias más prevalentes:

EPOC y esfuerzo. Los pacientes con EPOC frecuentemente refieren disnea de esfuerzo¹¹. Igual que ocurre en reposo, durante el ejercicio los pacientes con EPOC presentan una mayor demanda ventilatoria para intentar mantener la $PaCO_2$ dentro de valores normales. Esta mayor demanda ventilatoria, unida al incremento de la resistencia al flujo aéreo propia de la enfermedad, produce un incremento notable del trabajo respiratorio. En consecuencia, a cualquier nivel de esfuerzo, los pacientes con EPOC soportan un trabajo respiratorio considerablemente mayor que un individuo normal. Por todos estos factores, los pacientes con EPOC presentan una importante limitación de la capacidad de esfuerzo. La respuesta del gasto cardíaco frente al esfuerzo es normal en la EPOC, aunque a expensas de una elevación marcada de la presión arterial pulmonar¹². Durante el ejercicio se produce una mejoría de las relaciones ventilación/perfusión¹².

La respuesta gasométrica típica es un pequeño incremento de la $PaCO_2$ que se acompaña de una caída de la PaO_2 de calibre similar. Sin embargo, la PaO_2 puede no variar e incluso aumentar ligeramente en algunos pacientes. En algunos casos, la mejoría de las relaciones ventilación/perfusión durante el esfuerzo podría explicar en parte el aumento de la PaO_2 ¹². En estos pacientes, no se produce una limitación significativa de la difusión alveolocapilar de O_2 durante el esfuerzo¹³.

Enfermedades pulmonares intersticiales y esfuerzo. Los pacientes con enfermedad pulmonar intersticial presentan un incremento de la VE en reposo, probablemente debido a una activación de los receptores J producida por cambios estructurales en las paredes alveolares¹⁴. Durante el esfuerzo, para un mismo nivel de carga, presentan una VE superior a un individuo normal¹⁵. El patrón ventilatorio que presentan estos pacientes durante el ejercicio consiste en una mayor frecuencia respiratoria y un menor volumen corriente para un nivel determinado de VE¹⁶. Al contrario de lo que ocurre en los pacientes con EPOC, los pacientes con enfermedad pulmonar intersticial no desarrollan hiperinsuflación dinámica durante el ejercicio¹⁵. Durante el esfuerzo, estos pacientes desarrollan hipertensión pulmonar, especialmente los casos con enfermedad evolucionada. Estos pacientes tampoco muestran la disminución de la resistencia vascular pulmonar que ocurre en personas sanas durante el esfuerzo¹⁵. La respuesta gasométrica prácticamente constante en estos pacientes consiste en una caída, en ocasiones muy marcada, de la PaO_2 acompañada de una variación mínima o nula de la $PaCO_2$ ¹⁷. Este notable descenso de la PaO_2 es el principal factor limitante de la capacidad de esfuerzo en las enfermedades intersticiales. En estos pacientes el ejercicio no provoca un deterioro de las relaciones ventilación-perfusión respecto al reposo¹⁷. Durante el ejercicio, la limitación de la difusión alveolocapilar de O_2 es responsable de hasta un 40% del gradiente alveoloarterial de O_2 , mientras que en reposo este mecanismo sólo permite explicar un 19% del gradiente alveoloarterial de O_2 ¹⁷. La enfermedad pulmonar intersticial mejor estudiada durante el esfuerzo es la fibrosis pulmonar idiopática, entidad a la que son aplicables todas las consideracio-

nes realizadas en este apartado. El resto de enfermedades intersticiales tienen un comportamiento similar durante el esfuerzo, aunque existen algunas particularidades. Por ejemplo, los pacientes con asbestosis presentan un deterioro del intercambio de gases mucho más moderado que los pacientes con fibrosis pulmonar idiopática¹⁸. Tanto en la fibrosis pulmonar idiopática como en otras enfermedades intersticiales, como la sarcoidosis, un mayor deterioro de la capacidad de transferencia de CO predispone al desarrollo de alteraciones del intercambio de gases más marcadas durante el esfuerzo^{17,19}.

Enfermedades vasculares pulmonares y esfuerzo. Los pacientes con hipertensión pulmonar presentan un incremento de la VE tanto en reposo como durante el esfuerzo¹⁵. Por definición, estos pacientes presentan niveles muy elevados de hipertensión pulmonar, tanto en reposo como durante el ejercicio. La elevadísima resistencia vascular pulmonar hace que estos pacientes presenten un gasto cardíaco muy reducido durante el ejercicio, resultando en una PO₂ en sangre venosa mixta reducida. Dado que las relaciones ventilación-perfusión no cambian durante el ejercicio y que no se desarrolla una limitación de la difusión alveolocapilar de O₂²⁰, el descenso de la PaO₂ que se produce durante el esfuerzo en estos pacientes puede atribuirse en gran parte a esta caída de la PO₂ en sangre venosa mixta.

Indicaciones de la prueba de esfuerzo en neumología

La prueba de esfuerzo puede emplearse desde dos vertientes complementarias: la investigación y la práctica clínica. En el campo de la investigación, las pruebas de esfuerzo han permitido valorar el comportamiento de los sistemas respiratorio y cardiovascular durante el esfuerzo en las grandes patologías respiratorias, así como el análisis de los factores limitantes de la capacidad de esfuerzo en las distintas entidades. Sin embargo, es en la práctica clínica habitual donde la mayoría de neumólogos podemos encontrar múltiples y útiles aplicaciones de la prueba de esfuerzo. El objetivo básico de esta revisión es un mejor conocimiento de las potenciales aplicaciones de la prueba de esfuerzo en nuestra especialidad, con el consiguiente beneficio que un mejor estudio puede suponer para nuestros pacientes.

Las principales indicaciones de la prueba de esfuerzo en neumología se encuentran recogidas en la tabla I. A continuación se desglosa cada una de las potenciales indicaciones.

Valoración de la tolerancia al ejercicio y de los factores limitantes del mismo

La capacidad de esfuerzo (VO₂ pico y W pico) no puede predecirse de forma fiable a partir de las pruebas funcionales respiratorias practicadas en reposo¹⁰. El hecho de que algunos aspectos de la calidad de vida están mejor correlacionados con la tolerancia al esfuerzo que con los parámetros espirométricos²¹ realza el valor de la prueba de esfuerzo. La primera valoración que debe hacerse de una prueba de esfuerzo es si la capacidad de esfuerzo del paciente se ajusta a la esperada según las

TABLA I
Indicaciones de la prueba de esfuerzo en neumología

Valoración de la tolerancia al ejercicio y de los factores limitantes del mismo Identificación de la limitación de la capacidad de esfuerzo Análisis de los factores limitantes de la capacidad de esfuerzo Distinción entre disnea de origen respiratorio o cardíaco Estudio de la disnea no justificable por alteraciones espirométricas/transferencia CO Valoración del deterioro en las enfermedades pulmonares crónicas EPOC Enfermedades intersticiales Fibrosis quística Hipertensión pulmonar primaria Valoración de la discapacidad en las enfermedades respiratorias Prescripción de ejercicio en programas de rehabilitación Diagnóstico del asma inducida por el ejercicio Valoración pre y postoperatoria en el trasplante pulmonar Valoración preoperatoria de pacientes con EPOC y neoplasia pulmonar Valoración del impacto de intervenciones terapéuticas sobre el esfuerzo

Modificada de Folgering et al¹⁰.

ecuaciones de predicción³⁻⁵. En aquellos casos en los que la capacidad de esfuerzo se encuentre por debajo de la normalidad, la prueba de esfuerzo nos permite el análisis del factor o factores limitantes. Las diferentes variables registradas durante el esfuerzo deben valorarse de forma conjunta. Remitimos al lector interesado a excelentes textos sobre la interpretación integrada de las pruebas de esfuerzo^{1,9,22,23}. Mediante el análisis de la reserva ventilatoria y del patrón ventilatorio durante el ejercicio es posible distinguir entre la disnea de causa respiratoria y la de causa cardíaca. Los pacientes con disnea de causa respiratoria agotan la reserva ventilatoria casi en su totalidad y adoptan un patrón ventilatorio consistente en una frecuencia respiratoria más elevada y un volumen corriente más reducido que los pacientes con disnea de origen cardíaco²⁴. La prueba de esfuerzo también puede resultar útil para el estudio de la disnea no aclarada tras las exploraciones rutinarias²⁵. En un estudio realizado en 50 pacientes con disnea de esfuerzo y espirometría normal, la prueba de esfuerzo fue capaz de identificar una causa que justificara la disnea (respiratoria o cardíaca) en el 68% de los casos²⁶.

Valoración del deterioro en las enfermedades pulmonares crónicas

La prueba de esfuerzo puede resultar útil en la toma de decisiones en pacientes con enfermedades respiratorias crónicas.

EPOC. La prueba de esfuerzo puede aportar información útil en el manejo de estos pacientes. La hipoxemia marcada durante el esfuerzo podría conllevar la indicación de oxigenoterapia suplementaria¹⁰. La detección de una enfermedad cardíaca no diagnosticada puede hacer que la instauración del tratamiento oportuno mejore el estado clínico del paciente. En aquellos pacientes con

un patrón respiratorio muy poco eficiente durante el esfuerzo, un programa de rehabilitación podría mejorar la tolerancia al mismo¹⁰.

Enfermedades intersticiales. La prueba de esfuerzo es esencial en la evaluación de las enfermedades pulmonares intersticiales¹⁶. Además de permitir evaluar la posible limitación de la capacidad de esfuerzo, el estudio del intercambio de gases puede ayudar en el diagnóstico precoz de este grupo de enfermedades (hipoxemia inducida por el esfuerzo en pacientes con función pulmonar en reposo normal y estudio radiológico no concluyente)¹⁶. El estudio de esfuerzo también puede resultar útil en la monitorización de la respuesta al tratamiento farmacológico¹⁰.

Fibrosis quística. Existen estudios que demuestran que la prueba de esfuerzo puede ser útil para el manejo y la valoración del pronóstico de estos pacientes. En este sentido, la capacidad de esfuerzo (VO_2 pico) ha demostrado una correlación significativa con la supervivencia en este grupo de pacientes²⁷.

Hipertensión pulmonar primaria. La realización de una prueba de esfuerzo en estos pacientes conlleva un riesgo significativo de mortalidad¹⁰, sobre todo en los pacientes con historia de arritmias o síncope. Si además tenemos en cuenta que el test de esfuerzo no se considera esencial en la evaluación de los pacientes con sospecha de hipertensión pulmonar primaria²⁸, llegamos a la conclusión de que no es una exploración rutinaria en estos casos. En el ámbito de la investigación, la capacidad de esfuerzo (definida como W pico) ha demostrado una buena correlación con diversas variables hemodinámicas medidas durante la cateterización de las cavidades derechas, especialmente con la presión de aurícula derecha, que es uno de los mejores predictores de la supervivencia en estos enfermos²⁹. Asimismo, se ha demostrado que existe relación entre la distancia caminada en un *walking test* de 6 min y la severidad de la hipertensión pulmonar, habiéndose propuesto este tipo de estudio no invasivo como potencialmente útil para monitorizar la respuesta al tratamiento³⁰.

Valoración de la discapacidad en las enfermedades respiratorias

La prueba de esfuerzo proporciona información muy útil en la evaluación de la discapacidad en las enfermedades respiratorias crónicas³¹. En un estudio muy interesante realizado en nuestro país, se ha demostrado que las pruebas funcionales respiratorias realizadas en reposo no predicen adecuadamente la capacidad de esfuerzo, y que es necesaria la realización de un test de esfuerzo para evaluar de forma fiable la discapacidad de los enfermos con EPOC, incluso de aquellos con enfermedad de grado severo³². La prueba de esfuerzo presenta varias ventajas respecto al estudio funcional respiratorio convencional realizado en reposo: determinación objetiva y cuantificación de la limitación de la capacidad de esfuerzo, mayor sensibilidad para detectar anomalías sutiles en el intercambio de gases que no son aparentes en reposo, e identificación de causas extrapulmonares no sospechadas que limiten la tolerancia al esfuerzo³³.

Prescripción de ejercicio en programas de rehabilitación

El ejercicio físico debe formar parte de los programas de rehabilitación destinados a mejorar el estado fisiológico y la calidad de vida en pacientes con EPOC y otras enfermedades respiratorias crónicas³⁴. El principal objetivo del entrenamiento mediante ejercicio físico en estos pacientes es mejorar la capacidad para mantener una actividad física³⁵. Por tanto, el entrenamiento de tipo "aeróbico" sería el más indicado. En pacientes con EPOC, se ha demostrado que la mejoría de la capacidad de esfuerzo se acompaña de cambios fisiológicos: reducción de la acidosis láctica, de la VE y de la frecuencia cardíaca para un nivel determinado de carga³⁶. Estos hallazgos proporcionan un fundamento fisiológico para la prescripción de ejercicio en pacientes con EPOC. No existe un consenso general respecto a la intensidad del entrenamiento. Una estrategia razonable para los pacientes con EPOC sería que el programa de entrenamiento tuviera la misma duración y frecuencia que los programas para sujetos normales (sesiones de 30-45 min, de 3-5 días por semana, durante 5-8 semanas)³⁵. Respecto al nivel de esfuerzo, podría utilizarse la máxima intensidad tolerada que no provoque la aparición de efectos cardiovasculares secundarios³⁵. Los riesgos potenciales de la prescripción de ejercicio en pacientes con EPOC son: arritmias cardíacas, desaturación arterial y retención de CO_2 ³⁵. Aunque muchos programas de rehabilitación para pacientes con enfermedades respiratorias crónicas se han centrado en las extremidades inferiores (caminar o pedalear), existen otros tipos de ejercicio que pueden resultar beneficiosos para estos pacientes. En este sentido, muchos pacientes con EPOC presentan disnea incapacitante al realizar actividades con las extremidades superiores (vestirse, coger objetos situados por encima de la cabeza, etc.). En estos casos, los programas de rehabilitación que incluyan las extremidades superiores pueden resultar muy beneficiosos³⁷. Existen tests de esfuerzo específicos para valorar las extremidades superiores, de los que el más utilizado (además ha sido validado) es la ergometría de extremidades superiores³⁸.

Diagnóstico del asma inducida por el ejercicio

Los pacientes con hiperreactividad bronquial pueden presentar broncoconstricción durante o después del ejercicio. La broncoconstricción inducida por el ejercicio puede presentarse hasta en un 70-80% de los pacientes diagnosticados de asma bronquial³⁹. Sin embargo, hasta un 40% de los niños con broncoconstricción inducida por el esfuerzo no tienen síntomas de asma⁴⁰. Debe sospecharse asma inducida por el ejercicio en aquellos pacientes que presenten sibilancias, tos, opresión torácica o disnea durante o poco después del esfuerzo. En los niños, no es infrecuente la presentación en forma de dolor torácico⁴¹. Se han postulado diversos mecanismos a través de los cuales el ejercicio podría provocar broncoconstricción: pérdida de calor de la mucosa bronquial, pérdida de agua de la mucosa bronquial,

recuperación rápida de la temperatura de la mucosa al final del ejercicio e incremento de la osmolaridad de la vía aérea³⁹. En el momento actual, no disponemos de evidencia experimental para decantarnos por una de estas hipótesis, siendo necesarios más estudios para aclarar este punto³⁹. Sea cual sea el mecanismo, está claro que los tests para demostrar asma inducida por el ejercicio deben alcanzar niveles elevados de ventilación (V_E entre 15-22 veces el valor del FEV_1 teórico)¹⁰. Es preferible la bicicleta ergométrica al tapiz rodante, ya que permite una menor movilidad de la cabeza con la consiguiente facilidad para que el sujeto respire a través de una válvula³⁹. El aire inspirado durante el test debe tener un contenido de agua lo más bajo posible, en cualquier caso inferior a 10 mg/l (humedad relativa < 50% a una temperatura entre 20-25 °C). La mejor manera para conseguirlo es que el sujeto respire aire medicinal a temperatura ambiente a través de una válvula³⁹. Respecto a la intensidad del ejercicio, debe seleccionarse una carga que permita al individuo alcanzar entre un 40-60% de su ventilación voluntaria máxima (FEV_1 teórico·35) durante los últimos 4 min de ejercicio³⁹. Además de medir el FEV_1 previamente a la realización del test, éste también debe medirse por duplicado 1, 3, 5, 7, 10 y 15 min después del ejercicio. Una caída del FEV_1 > 15% respecto del valor preesfuerzo se considera diagnóstica de asma inducida por ejercicio³⁹.

Valoración pre y postoperatoria en el trasplante pulmonar

La prueba de esfuerzo puede ser muy útil en la valoración pre y postoperatoria en el trasplante pulmonar. En la fase preoperatoria puede contribuir a la valoración de la progresión de la enfermedad y ayudar a decidir, junto con el resto de información disponible, el momento más indicado para realizar el trasplante⁴². Sin embargo, no se ha demostrado que el test de esfuerzo de forma individual sea un indicador pronóstico de cara al trasplante en las enfermedades pulmonares⁴². Únicamente en la fibrosis quística se ha observado un menor riesgo de mortalidad en los pacientes con mayor capacidad aeróbica²⁷. Antes del trasplante, la prueba de esfuerzo puede usarse como guía para la confección de un programa de rehabilitación encaminado a optimar la tolerancia al esfuerzo y mejorar el estado emocional y la motivación durante el período de espera⁴². La prueba de esfuerzo preoperatoria ha demostrado su utilidad en la predicción de la necesidad de *bypass* cardiopulmonar durante el trasplante. En un estudio retrospectivo realizado en 69 pacientes sometidos a trasplante pulmonar, la combinación de 4 variables derivadas de la prueba de esfuerzo predijo de forma fiable la necesidad de *bypass* cardiopulmonar durante la intervención en los pacientes con enfermedades restrictivas sometidos a trasplante unipulmonar⁴³. En el período postoperatorio, la prueba de esfuerzo es útil en la monitorización de los resultados funcionales del trasplante⁴⁴. Aunque tras la intervención suele observarse una marcada mejoría de la capacidad de esfuerzo, la mayoría de los pacientes presentan una limitación persistente de la misma, que es

muy similar independientemente del tipo de trasplante realizado y de la enfermedad de base⁴⁴. La causa fundamental de esta limitación no es ventilatoria, ni cardíaca, ni está producida por una alteración del intercambio de gases. Probablemente, la causa fundamental de esta limitación es una alteración muscular periférica de tipo funcional y estructural (atrofia secundaria a sedentarismo, pobre estado nutricional y alteraciones provocadas por los fármacos inmunosupresores)^{42,44}. La capacidad de esfuerzo postoperatoria puede mejorar de forma notable con programas específicos de rehabilitación⁴².

Valoración preoperatoria de pacientes con EPOC y neoplasia pulmonar

Éste es uno de los ámbitos que ha generado más publicaciones sobre la prueba de esfuerzo en los últimos años. La cirugía de resección sigue siendo el tratamiento de elección para los pacientes con neoplasia pulmonar en estadios I, II y, en determinadas circunstancias, IIIA⁴⁵. Sin embargo, no es infrecuente que la coexistencia de EPOC en el mismo paciente pueda dificultar e incluso hacer prohibitivo el tratamiento quirúrgico⁴⁶. Las pruebas funcionales respiratorias convencionales (espirometría y capacidad de transferencia de CO) en combinación con la gammagrafía pulmonar de perfusión cuantificada han demostrado su utilidad en la identificación de pacientes con función pulmonar alterada y riesgo incrementado de complicaciones en el período postoperatorio⁴⁷. Algunas variables derivadas de la prueba de esfuerzo se han utilizado desde hace años en la valoración prequirúrgica de estos pacientes. Así, desde la publicación en 1984 del trabajo de Smith et al⁴⁸, realizado en pacientes no seleccionados con función pulmonar cercana a la normalidad, un valor de VO_2 pico por debajo de 15 ml·kg⁻¹·min⁻¹ se ha considerado indicativo de un alto riesgo de complicaciones postoperatorias. Sin embargo, el valor de la prueba de esfuerzo en pacientes de alto riesgo con un deterioro grave de la función pulmonar ha generado controversia. Mientras que algunos autores han obtenido resultados similares a los que Smith et al obtuvieron en pacientes no seleccionados⁴⁹⁻⁵², otros autores no han podido confirmar estos hallazgos⁵³⁻⁵⁵. Recientemente, se ha sugerido que la estimación del VO_2 pico postoperatorio podría ser útil en la predicción de insuficiencia cardiorrespiratoria en el postoperatorio inmediato de cirugía de tórax⁵⁶, aunque el valor predictivo positivo hallado en este estudio fue relativamente reducido. Otras variables derivadas de la prueba de esfuerzo, como el comportamiento de la PaO_2 , han demostrado su utilidad en pacientes seleccionados por su mayor riesgo quirúrgico. Así, en un reciente trabajo realizado en pacientes de alto riesgo, Ribas et al han demostrado que un mayor descenso de la PaO_2 durante el esfuerzo podría ser indicativo de un mayor riesgo de mortalidad durante el período postoperatorio⁵⁷. En este mismo trabajo, las mediciones hemodinámicas efectuadas durante el esfuerzo no aportaron información útil para la predicción de la morbimortalidad postoperatoria⁵⁷. Una aplicación potencial de las mediciones hemodinámicas preoperatorias sería la evalua-

ción de la distensibilidad vascular pulmonar mediante prueba de esfuerzo con dobutamina, aunque queda por determinar su posible utilidad⁵⁸. A modo de resumen, podría considerarse que la principal utilidad de la prueba de esfuerzo estaría en el grupo de candidatos a resección con FEV₁ y/o capacidad de transferencia de CO alterados y mayor riesgo de complicaciones. En estos pacientes, el objetivo fundamental no sería la predicción individual de la aparición de complicaciones, sino la valoración de la capacidad para tolerar la aparición de las mismas. En este sentido, la información derivada de la prueba de esfuerzo, especialmente el comportamiento de los gases arteriales, puede proporcionar información muy útil sobre la respuesta cardiopulmonar ante situaciones que requieran una mayor demanda metabólica.

Valoración del impacto de intervenciones terapéuticas sobre el esfuerzo

La prueba de esfuerzo nos ofrece una oportunidad única para valorar el impacto de distintas intervenciones terapéuticas sobre el esfuerzo y sus distintas facetas (capacidad de esfuerzo, comportamiento del intercambio de gases, grado de disnea, etc.).

Diversos fármacos han demostrado su capacidad para mejorar la tolerancia al esfuerzo en pacientes con EPOC. En un estudio doble ciego y controlado con placebo realizado en 24 pacientes con EPOC (FEV₁ medio = 828 ml), Leitch et al demostraron que la inhalación de 200 µg de salbutamol mejoraba de forma significativa la distancia recorrida en un *walking test* de 12 min⁵⁹. Los anticolinérgicos inhalados también han demostrado su potencial efecto beneficioso durante el ejercicio en pacientes con EPOC. En estudios controlados con placebo, el bromuro de oxitropio inhalado ha demostrado aumentos significativos de la capacidad de esfuerzo (VO₂ pico y W pico) y una disminución del grado de disnea medida mediante la escala de Borg^{60,61}. La teofilina por vía oral también ha demostrado aumentos significativos de la capacidad de esfuerzo. En un estudio doble ciego controlado con placebo realizado en 22 pacientes con EPOC de severa intensidad en situación clínica estable, la administración de teofilina retardada por vía oral produjo un aumento significativo de la W pico⁶².

El óxido nítrico (NO) es una molécula que, administrada por vía inhalada, puede empeorar la hipoxemia en pacientes con EPOC en situación de reposo al inhibir la vasoconstricción pulmonar hipóxica que contribuye al mantenimiento del equilibrio de las relaciones ventilación-perfusión⁶³. Sin embargo, durante el esfuerzo, el NO inhalado puede prevenir el descenso de la PaO₂ en pacientes con EPOC debido a una distribución preferencial del NO hacia unidades alveolares bien ventiladas⁶⁴. En pacientes con fibrosis pulmonar idiopática, el NO inhalado ejerce un efecto hemodinámico beneficioso (disminución del grado de hipertensión pulmonar) tanto en reposo como durante el esfuerzo, aunque no evita el deterioro del intercambio de gases que ocurre durante el esfuerzo en estos pacientes⁶⁵.

Respecto a la indicación de oxigenoterapia sólo durante el esfuerzo mediante sistemas portátiles en pa-

cientes con EPOC, tanto la normativa nacional⁶⁶ como las internacionales^{67,68} contemplan esta posibilidad. En la normativa española se admiten indicaciones muy seleccionadas en pacientes con PaO₂ en reposo algo superiores a 60 mmHg y en los que se haya comprobado un beneficio indudable mediante estudios reglados de ejercicio⁶⁶. No existen criterios uniformes para la indicación de oxigenoterapia sólo durante el esfuerzo. Se ha sugerido como criterio para su indicación una reducción de la SaO₂ durante el esfuerzo superior al 4%, teniendo en cuenta que la SaO₂ descienda por debajo del 90%⁶⁸. El objetivo de esta modalidad de oxigenoterapia sería mantener una SaO₂ por encima del 90% durante el esfuerzo, pudiendo requerirse varios tests de esfuerzo en un mismo sujeto para titular adecuadamente el flujo de O₂ necesario para conseguirlo⁶⁷. En la valoración de la oxigenoterapia durante el esfuerzo podría ser preferible el *walking test* al cicloergómetro, ya que es un tipo de ejercicio más familiar para los pacientes. Una alternativa válida podría ser el test de paseo de carga progresiva (*shuttle walking test*), que provoca una respuesta cardiovascular, metabólica y subjetiva similar a la que provoca un test de esfuerzo en cicloergómetro⁶⁹. De modo semejante a lo que ocurre en pacientes con EPOC, en los pacientes con fibrosis quística, la oxigenoterapia durante el esfuerzo estaría indicada en aquellos casos en los que la SaO₂ desciende por debajo del 88-90% durante el esfuerzo⁷⁰.

Complicaciones y contraindicaciones de la prueba de esfuerzo

Aunque la prueba de esfuerzo puede considerarse una exploración bastante segura, existen riesgos y complicaciones que deben conocerse. Casi todas las complicaciones que pueden ocurrir pertenecen a la esfera cardiovascular (bradiarritmias, taquicardia ventricular, infarto de miocardio, insuficiencia cardíaca, hipotensión y shock), no siendo frecuente que la prueba deba detenerse por problemas respiratorios⁷. Otras complicaciones que pueden presentarse son: mareo, desmayo, dolores corporales y traumatismos musculares. La mortalidad asociada a la prueba de esfuerzo (muerte súbita de origen cardíaco) oscila entre 0 y 5 por cada 100.000 tests¹⁰. El riesgo de desarrollar una complicación grave está muy relacionado con la patología de base del paciente. En este sentido, los pacientes con arritmias malignas o con un infarto de miocardio reciente presentan el riesgo más elevado¹⁰. Existen unas indicaciones para detener el test de esfuerzo que deben quedar bien establecidas y ser conocidas por todo el personal que participa en la realización de la prueba^{7,10}. Estas indicaciones incluyen *síntomas* como: *a)* dolor torácico agudo; *b)* palidez súbita; *c)* aparición de cianosis; *d)* pérdida de coordinación o confusión mental, y *e)* disnea extrema; y *signos* como: *a)* depresión significativa del segmento ST en el electrocardiograma; *b)* inversión de la onda T; *c)* taquicardia ventricular sostenida; *d)* aparición de un bloqueo A-V de segundo o tercer grado; *e)* descenso de la tensión arterial > 20 mmHg durante el esfuerzo, y *f)* hipertensión arterial severa (sistólica > 250 mmHg, diastólica > 130

TABLA II
Contraindicaciones de la prueba de esfuerzo

Absolutas	Relativas
Infarto agudo de miocardio reciente (3-5 días)	Hipertensión arterial severa (> 200/120)
Angina inestable	Hipertensión pulmonar significativa
Arritmia no controlada	Trombosis de extremidades inferiores
Asma no controlada	Bloqueo A-V de tercer grado
Enfermedad febril aguda	Miocardiopatía hipertrófica
Estenosis aórtica severa	Anormalidades electrolíticas
Tromboembolismo pulmonar (fase aguda)	Cardiopatía valvular tipo estenosis moderada
Endocarditis	Bradiarritmias o taquiarritmias
Insuficiencia cardíaca no controlada	Epilepsia
Miopericarditis aguda	
Enfermedad metabólica no controlada	

Modificada de Folgering et al¹⁰.

mmHg). Si la prueba de esfuerzo debe detenerse por una de las razones expuestas, el paciente tiene que permanecer monitorizado en el laboratorio hasta la desaparición de los síntomas o la normalización del electrocardiograma. Es muy infrecuente que un paciente precise ingreso hospitalario por una complicación acontecida durante un test de esfuerzo. El laboratorio de esfuerzo debe disponer del material necesario para la realización de reanimación cardiopulmonar si la gravedad de las complicaciones así lo aconseja.

Como otras muchas técnicas, la prueba de esfuerzo también está contraindicada en determinadas situaciones. A grandes rasgos, podemos dividir las contraindicaciones en absolutas y relativas. Estas contraindicaciones se recogen en la tabla II. La mayoría de contraindicaciones absolutas pertenecen a la esfera cardiovascular, siendo el asma no controlada y la fase aguda del tromboembolismo pulmonar las únicas contraindicaciones neurológicas. La realización de una prueba de esfuerzo en presencia de una contraindicación absoluta supone un riesgo no asumible para la vida del paciente, por lo que nunca debe indicarse su realización en estas circunstancias. Respecto a las contraindicaciones relativas, el buen juicio clínico y una adecuada valoración del balance riesgo-beneficio son fundamentales para la indicación de una prueba de esfuerzo en estas situaciones.

BIBLIOGRAFÍA

- Wasserman K, Hansen JE, Sue DY, Whipp BJ, Casaburi R, editores. Principles of exercise testing and interpretation (2.^a ed.). Filadelfia: Lea & Febiger, 1994.
- Whipp BJ. The bioenergetic and gas exchange basis of exercise testing. Clin Chest Med 1994; 15: 173-192.
- Jones NL, Makrides L, Hitchcock C, Chypchar T, McCartney N. Normal standards for an incremental progressive cycle ergometer test. Am Rev Respir Dis 1985; 131: 700-708.
- Hansen JE, Sue DY, Wasserman K. Predicted values for clinical exercise testing. Am Rev Respir Dis 1984; 129: 549-555.
- Blackie SP, Fairbairn MS, McElvaney NG, Morrison NJ, Wilcox PG, Pardy RL. Prediction of maximal oxygen uptake and power during cycle ergometry in subjects older than 55 years of age. Am Rev Respir Dis 1989; 139: 1424-1429.
- Hermansen L, Saltin B. Oxygen uptake during maximal treadmill and bicycle exercise. J Appl Physiol 1969; 26: 1-31.
- Zeballos RJ, Weisman IM. Behind the scenes of cardiopulmonary exercise testing. Clin Chest Med 1994; 15: 193-213.
- Casaburi R, Prefaut C, Cotes JE. Equipment, measurements and quality control in clinical exercise testing. Eur Respir Mon 1997; 6: 72-87.
- Roca J, Weisman I, Palange P, Whipp BJ. Guidelines for interpretation. Eur Respir Mon 1997; 6: 88-114.
- Folgering H, Palange P, Anderson S. Clinical exercise testing with reference to lung diseases: indications and protocols. Eur Respir Mon 1997; 6: 51-71.
- Killian KJ, Leblanc P, Martin DH, Summers E, Jones NL, Campbell EJM. Exercise capacity and ventilatory, circulatory, and symptom limitation in patients with chronic airflow limitation. Am Rev Respir Dis 1992; 146: 935-940.
- Agustí AGN, Barberá JA, Roca J, Wagner PD, Guitart R, Rodríguez-Roisín R. Hypoxic pulmonary vasoconstriction and gas exchange during exercise in chronic obstructive pulmonary disease. Chest 1990; 97: 268-275.
- Dantzker DR, D'Alonzo GE. The effect of exercise on pulmonary gas exchange in patients with severe chronic obstructive pulmonary disease. Am Rev Respir Dis 1986; 134: 1.135-1.139.
- Paintal AS. Vagal sensory receptors and their reflex effects. Physiol Rev 1973; 53: 159-227.
- Agustí AGN, Cotes J, Wagner PD. Responses to exercise in lung diseases. Eur Respir Mon 1997; 6: 32-50.
- Marciniuk DD, Gallagher CG. Clinical exercise testing in interstitial lung disease. Clin Chest Med 1994; 15: 287-303.
- Agustí AGN, Roca J, Gea J, Wagner PD, Xaubet A, Rodríguez-Roisín R. Mechanisms of gas-exchange impairment in idiopathic pulmonary fibrosis. Am Rev Respir Dis 1991; 143: 219-225.
- Agustí AGN, Roca J, Rodríguez-Roisín R, Xaubet A, Agustí-Vidal A. Different patterns of gas exchange response to exercise in asbestosis and idiopathic pulmonary fibrosis. Eur Respir J 1988; 1: 510-516.
- Miller A, Brown LK, Sloane MF, Bhuptani A, Teirstein AS. Cardiorespiratory responses to incremental exercise in sarcoidosis patients with normal spirometry. Chest 1995; 107: 323-329.
- Dantzker DR, D'Alonzo GE, Bower JS, Popat K, Crevey BJ. Pulmonary gas exchange during exercise in patients with chronic obstructive pulmonary hypertension. Am Rev Respir Dis 1984; 130: 412-416.
- Curtis JR, Deyo RA, Hudson LD. Health-related quality of life among patients with chronic obstructive pulmonary disease. Thorax 1994; 49: 162-170.
- Weisman IM, Zeballos J. An integrated approach to the interpretation of cardiopulmonary exercise testing. Clin Chest Med 1994; 15: 421-445.
- Eschenbacher WL, Mannina A. An algorithm for the interpretation of cardiopulmonary exercise tests. Chest 1990; 97: 263-267.
- Messner-Pellenc P, Ximenes C, Brasileiro CF, Mercier J, Grolleau R, Préfaut CG. Cardiopulmonary exercise testing. Determinants of dyspnea due to cardiac or pulmonary limitation. Chest 1994; 106: 354-360.
- Weisman IM, Zeballos RJ. Cardiopulmonary exercise testing. Pulmonary Critical Care Update Series 1995; 11: 1-9.
- Martínez FJ, Stanopoulos I, Acero R, Becker FS, Pickering R, Beamis JF. Graded comprehensive cardiopulmonary exercise testing in the evaluation of dyspnea unexplained by routine evaluation. Chest 1994; 105: 168-174.

27. Nixon PA, Orenstein DM, Kelsey SF, Doershuk CF. The prognostic value of exercise testing in patients with cystic fibrosis. *N Engl J Med* 1992; 327: 1785-1788.
28. Rubin LJ. ACCP Consensus Statement. Primary pulmonary hypertension. *Chest* 1993; 104: 236-250.
29. Rhodes J, Barst RJ, Garofano RP, Thoele DG, Gersony WM. Hemodynamic correlates of exercise function in patients with primary pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 1991; 18: 1738-1744.
30. Barst RJ, Rubin LJ, Long WA, McGoon MD, Rich S, Badesch DB et al. A comparison of continuous intravenous epoprostenol (prostaglandin) with conventional therapy for primary pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 1996; 334: 296-301.
31. Costes J, Zejda J, King B. Lung function impairment as a guide to exercise limitation in work-related lung disorders. *Am Rev Respir Dis* 1988; 137: 1089-1093.
32. Ortega F, Montemayor T, Sánchez A, Cabello F, Castillo J. Role of cardiopulmonary exercise testing and the criteria used to determine disability in patients with severe chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 150: 747-751.
33. Sue DY. Exercise testing in the evaluation of impairment and disability. *Clin Chest Med* 1994; 15: 369-387.
34. American Thoracic Society. Pulmonary rehabilitation. *Am Rev Respir Dis* 1981; 124: 663-666.
35. Patessio A, Casaburi R, Préfaut C, Folgering H, Donner C. Exercise training in chronic lung disease: exercise prescription. *Eur Respir Mon* 1997; 6: 129-146.
36. Casaburi R, Patessio A, Ioli F, Zanaboni S, Donner C, Wasserman K. Reductions in exercise lactic acidosis and ventilation as a result of exercise training in patients with obstructive lung disease. *Am Rev Respir Dis* 1991; 143: 9-18.
37. Ries AL. The importance of exercise in pulmonary rehabilitation. *Clin Chest Med* 1994; 15: 327-337.
38. Celli BR. The clinical use of upper extremity exercise. *Clin Chest Med* 1994; 15: 339-349.
39. Sterk PJ, Fabbri LM, Quanjer PH, Cockcroft DW, O'Byrne PM, Anderson SD et al. Airway responsiveness: standardized challenge testing with pharmacological, physical and sensitizing stimuli in adult. *Eur Respir J* 1993; 6: 53-83.
40. Haby MM, Peat JK, Mellis CM, Anderson SD, Woolcock AJ. An exercise challenge for epidemiological studies of childhood asthma: validity and repeatability. *Eur Respir J* 1995; 8: 729-736.
41. Cypcar D, Lemanske RF. Asthma and exercise. *Clin Chest Med* 1994; 15: 351-368.
42. Estenne M, Higenbottam TW. Exercise response in lung transplantation: assessment and rehabilitation programmes. *Eur Respir Mon* 1997; 6: 147-157.
43. De Hoyos A, Demajo W, Snell G, Miller J, Winton T, Maurer JR et al. Preoperative prediction for the use of cardiopulmonary bypass in lung transplantation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1993; 106: 787-796.
44. Howard DK, Iademarco EJ, Trulock EP. The role of cardiopulmonary exercise testing in lung and heart-lung transplantation. *Clin Chest Med* 1994; 15: 405-420.
45. Sánchez de Cos J. Tratamiento actual del carcinoma broncopulmonar no microcítico y nueva clasificación TNM. *Arch Bronconeumol* 1999; 35: 94-96.
46. Legge JS, Palmer KNV. Pulmonary function in bronchogenic carcinoma. *Thorax* 1973; 28: 588-591.
47. Olsen GN, Block AJ, Swenson EW, Castle JR, Wynne JW. Pulmonary function evaluation of the lung resection candidate: a prospective study. *Am Rev Respir Dis* 1975; 111: 379-387.
48. Smith TP, Kinasewitz GT, Tucker WY, Spillers WP, George RB. Exercise capacity as a predictor of post-thoracotomy morbidity. *Am Rev Respir Dis* 1984; 129: 730-734.
49. Morice RC, Peters EJ, Ryan MB, Putnam JB, Ali MK, Roth JA. Exercise testing in the evaluation of patients at high risk for complications from lung resection. *Chest* 1992; 101: 356-361.
50. Walsh GL, Morice RC, Putnam JB, Nesbitt JC, McMurtrey MJ, Ryan MB et al. Resection of lung cancer is justified in high-risk patients selected by exercise oxygen consumption. *Ann Thorac Surg* 1994; 58: 704-711.
51. Bolliger CT, Wyser C, Roser H, Solèr M, Perruchoud AP. Lung scanning and exercise testing for the prediction of postoperative performance in lung resection candidates at increased risk for complications. *Chest* 1995; 108: 341-348.
52. Pate P, Tenholder MF, Griffin JP, Eastridge CE, Weiman DS. Preoperative assessment of the high-risk patient for lung resection. *Ann Thorac Surg* 1996; 61: 1494-1500.
53. Olsen GN, Weiman DS, Bolton JWR, Gass GD, McLain WC, Schoonover GA et al. Submaximal invasive exercise testing and quantitative lung scanning in the evaluation for tolerance of lung resection. *Chest* 1989; 95: 267-273.
54. Holden DA, Rice TW, Stelmach K, Meeker DP. Exercise testing, 6-min walk, and stair climb in the evaluation of patients at high risk for lung resection. *Chest* 1992; 102: 1774-1779.
55. Markos J, Mullan BP, Hillman DR, Musk AW, Antico VF, Lovegrove FT et al. Preoperative assessment as a predictor of mortality and morbidity after lung resection. *Am Rev Respir Dis* 1989; 139: 902-910.
56. Puente L, Rodríguez JL, Ruiz JM, Santa-Cruz A, De Lucas P, García J et al. Valor de la estimación de la captación de oxígeno máxima postoperatoria en la predicción de insuficiencia cardiopulmonar en el postoperatorio inmediato de cirugía de tórax. *Arch Bronconeumol* 1998; 34: 127-132.
57. Ribas J, Díaz O, Barberà JA, Mateu M, Canalís E, Jover L et al. Invasive exercise testing in the evaluation of patients at high-risk for lung resection. *Eur Respir J* 1998; 12: 1429-1435.
58. Rubia MV, Gandía F, Duque JL. Evaluación de la compliancia vascular pulmonar mediante prueba de esfuerzo con dobutamina en pacientes candidatos a resecciones pulmonares amplias. *Arch Bronconeumol* 1997; 33: 235-239.
59. Leitch AG, Hopkin JM, Ellis DA, Merchant S, McHardy GJR. The effect of aerosol ipratropium bromide and salbutamol on exercise tolerance in chronic bronchitis. *Thorax* 1978; 33: 711-713.
60. Teramoto S, Fukuchi Y, Orimo H. Effects of inhaled anticholinergic drug on dyspnea and gas exchange during exercise in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Chest* 1993; 103: 1774-1782.
61. Ikeda A, Nishimura K, Koyama H, Sugiura N, Izumi T. Oxitropium bromide improves exercise performance in patients with COPD. *Chest* 1994; 106: 1740-1745.
62. Fink G, Kaye C, Sulkes J, Gabbay U, Spitzer SA. Effect of theophylline on exercise performance in patients with severe chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 1994; 49: 332-334.
63. Barberà JA, Roger N, Roca J, Rovira I, Higenbottam TW, Rodríguez-Roisín R. Worsening of pulmonary gas exchange with nitric oxide inhalation in chronic obstructive pulmonary disease. *Lancet* 1996; 347: 436-440.
64. Roger N, Barberà JA, Roca J, Rovira I, Gómez FP, Rodríguez-Roisín R. Nitric oxide inhalation during exercise in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156: 800-806.
65. Ribas J, Barberà JA, Xaubet A, Mancini M, Sala E, Morera J et al. Efecto del óxido nítrico inhalado durante el ejercicio en pacientes con fibrosis pulmonar idiopática. *Arch Bronconeumol* 1999; 35 (Supl 2); 102.
66. Montemayor T, Alfajeme I, Escudero C, Morera J, Sánchez Agudo L. Normativa sobre diagnóstico y tratamiento de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica. *Arch Bronconeumol* 1996; 32: 285-301.
67. Celli BR, Snider GL, Heffner J, Tiej B, Ziment I, Make B et al. Standards for the diagnosis and care of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152: S77-S120.
68. Pearson MG, Alderslade R, Allen SC, Apps MCP, Barnes G, Bellamy D et al. BTS guidelines for the management of chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 1997; 52 (Supl 5): 1-28.
69. Elías MT, Ortega F, Fernández J, Toral J, Sánchez H, Montemayor T. Comparación de un test de paseo de carga progresiva (*shuttle walking test*) con una prueba de esfuerzo en cicloergómetro en pacientes con EPOC. *Arch Bronconeumol* 1997; 33: 498-502.
70. Marshall BC, Samuelson WM. Basic therapies in cystic fibrosis: does standard therapy work? *Clin Chest Med* 1998; 19: 487-504.