

# Prueba de esfuerzo cardiopulmonar en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC)

M. Montes de Oca y B.R. Celli<sup>a</sup>

Servicio de Neumonología y Cirugía del Tórax. Hospital Universitario de Caracas. Universidad Central de Venezuela. Caracas, D.F. Venezuela. <sup>a</sup>Pulmonary and Critical Care Division. St. Elizabeth's Medical Center. Tufts University School of Medicine. Boston, MA/ EE.UU.

## Introducción

La intolerancia al ejercicio es la consecuencia más incapacitante que presentan la mayoría de los pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). La evolución natural de esta enfermedad se asocia a un incremento progresivo de la intolerancia al esfuerzo. Al inicio del proceso, los pacientes sólo desarrollan síntomas cuando hacen ejercicio, pues los síntomas en reposo generalmente se presentan en etapas avanzadas de la enfermedad.

En los últimos años se ha observado un interés creciente en el uso de la prueba de esfuerzo cardiopulmonar para evaluar una gran variedad de condiciones clínicas (enfermedades cardiopulmonares, disnea de esfuerzo, asma de esfuerzo, desentrenamiento, programas de rehabilitación, evaluación preoperatoria, y trasplante cardiopulmonar). La prueba permite evaluar en forma integral y simultánea, la función respiratoria, cardíaca, y metabólica, en situación de alta demanda.

Durante el esfuerzo se produce un incremento en la demanda de las reservas funcionales de estos sistemas. Es por esto que la determinación de una serie de variables durante el ejercicio puede ser un método sensible para la detección de anomalías funcionales tempranas, que de otra forma permanecerían desapercibidas.

En esta oportunidad pretendemos revisar las principales anomalías observadas durante el esfuerzo, en los pacientes con EPOC y analizar como éstas determinan y limitan la tolerancia al ejercicio. Al mismo tiempo, revisamos la utilidad clínica y práctica de esta prueba, en la evaluación y tratamiento de estos pacientes.

## Fisiología del ejercicio en los pacientes con EPOC

En esta parte revisaremos los principales cambios que ocurren durante el ejercicio en la función metabólica (consumo de oxígeno), respiratoria (ventilación, pa-

trón respiratorio, mecánica pulmonar, músculos respiratorios e intercambio gaseoso) y cardiovascular de los pacientes con EPOC.

### Consumo de oxígeno

Existen controversias en relación al consumo de oxígeno ( $\dot{V}O_2$ ) en reposo y durante el esfuerzo en los pacientes con EPOC. Estos pacientes presentan un discreto aumento del  $\dot{V}O_2$  en reposo<sup>1</sup>. Por esto se esperaría que para una carga de trabajo determinada en esfuerzo (WR), el  $\dot{V}O_2$  se encontrase también elevado. Jones et al<sup>2</sup>, informaron de una relación  $\dot{V}O_2$ /WR mayor que la de un grupo control. Sin embargo, esta diferencia no fue estadísticamente significativa. Otros autores no han podido encontrar diferencias entre pacientes y controles<sup>3-5</sup>. De ahí que realmente no sabemos si los pacientes con EPOC presentan alteración de la relación  $\dot{V}O_2$ /WR. Se necesitan estudios adicionales para poder aclarar este problema.

### Ventilación y patrón respiratorio

Los pacientes con EPOC tienen un espacio muerto (VD) aumentado en reposo y durante el esfuerzo (fig. 1).

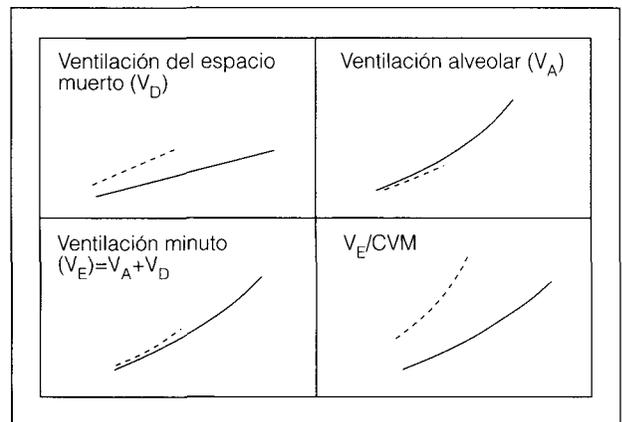


Fig. 1. Cambios ventilatorios durante el esfuerzo en EPOC. CVM: capacidad ventilatoria máxima.

Correspondencia: Dra. M. Montes de Oca, PO Box 5126 GCS. New York, NY 10017.

Recibido: 15-4-97; aceptado para su publicación: 6-5-97.

Arch Bronconeumol 1997; 33: 582-587

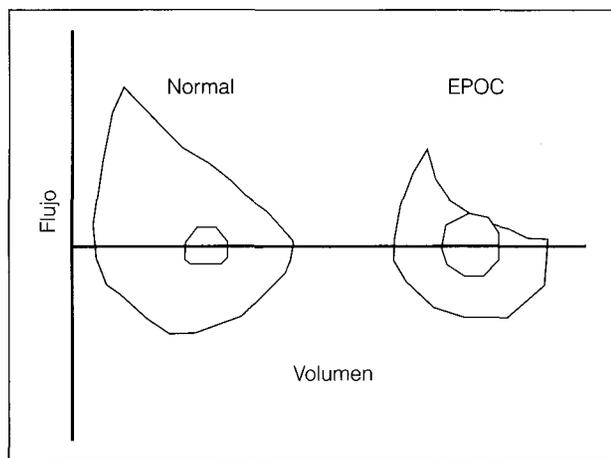


Fig. 2. Curva flujo-volumen en reposo.

La gran mayoría tiene una ventilación alveolar ( $\dot{V}_A$ ) disminuida o menor que lo normal, para la misma producción de  $\text{CO}_2$ . Sin embargo, la disminución de la  $\dot{V}_A$  generalmente es mucho menor que el incremento del VD. Por lo tanto, estos pacientes presentan una ventilación minuto ( $\dot{V}_M = \dot{V}_A + \dot{V}_D$ ) mayor que lo normal, para el mismo nivel metabólico (fig. 1)<sup>2,6</sup>.

Como consecuencia de las anomalías en la mecánica pulmonar, los pacientes con EPOC tienen una capacidad ventilatoria máxima disminuida (CVM). Si durante el ejercicio la VM está aumentada, y la CVM disminuida, la relación VM/CVM se encuentra elevada (usualmente mayor del 75%). Esto refleja la limitación respiratoria (disminución de la reserva ventilatoria) que tienen estos pacientes durante el esfuerzo.

No existe ninguna determinación que permita medir en forma directa y precisa la CVM. A pesar de no ser la ideal, se ha utilizado la ventilación voluntaria máxima (VVM) como índice indirecto de la CVM. Ésta puede ser calculada ( $VVM = FEV_1 \times 40$  o  $FEV_1 \times 35$ ), u obtenida directamente en un período de 12 o 15 s. Este último es el método preferido por la mayoría para la determinación de la VVM.

Durante el esfuerzo los pacientes con EPOC generalmente presentan un patrón respiratorio normal<sup>7-9</sup>. Al inicio del ejercicio y similar a lo que ocurre en los sujetos normales, los pacientes con EPOC incrementan la VM, aumentando el volumen circulante (VC), y la frecuencia respiratoria (FR). A mayor esfuerzo, cuando el VC representa el 50-60% de la capacidad vital (CV), cualquier incremento de la VM, ocurre solamente a expensas de un aumento de la FR. Sin embargo, comparado con sujetos normales, los pacientes con EPOC tienen usualmente para el mismo nivel de VM, un VC menor y una FR mayor.

Marin et al<sup>10</sup> estudiaron los cambios en el patrón respiratorio durante el esfuerzo en pacientes EPOC, con diferente grado de severidad. Encontraron, que el patrón ventilatorio se hallaba altamente influenciado por las anomalías de la mecánica pulmonar en reposo. En todos los pacientes, independientemente del grado de alteración de la resistencia y la retracción elástica, la FR

era mayor que la de los normales. Sin embargo, los cambios en el VC (como porcentaje de la CV), estaban relacionados con el grado de alteración de la mecánica pulmonar en reposo. Los pacientes con la mayor resistencia y la menor retracción elástica fueron los que mostraron el mayor incremento de la relación VC/CV<sup>10</sup>.

### Mecánica pulmonar

La CVM es la máxima ventilación minuto (VM) que un sujeto puede generar en una situación de máxima demanda. La curva flujo-volumen máxima sirve para evaluar las características de la mecánica pulmonar y la CVM durante el esfuerzo.

En reposo, los sujetos normales utilizan sólo una pequeña fracción del flujo inspiratorio y espiratorio máximo (fig. 2), por lo tanto no tienen limitación de flujo. En contraste, los pacientes con EPOC presentan una deformidad en la fase espiratoria de la curva flujo-volumen máxima, caracterizada por una excavación de concavidad superior. Esto determina una disminución de la reserva del flujo espiratorio y por lo tanto limitación del flujo<sup>11-14</sup>. La limitación del flujo espiratorio puede estar presente, inclusive en reposo, en aquellos pacientes con enfermedad severa (fig. 2).

En personas normales, a medida que se intensifica el ejercicio, el flujo espiratorio aumenta hasta un punto donde, a pesar de continuar el esfuerzo, no hay mayor incremento del flujo<sup>15</sup>. Estos sujetos utilizan, a máximo esfuerzo, sólo una pequeña fracción del flujo máximo. En contraste, los pacientes con EPOC, como consecuencia de la disminución del flujo espiratorio máximo, tienen limitación del flujo espiratorio (fig. 3). Esto impide que los pacientes puedan aumentar a mayor esfuerzo la VM a expensas del VC. Para poder entonces incrementar la VM tienen que aumentar la FR, lo cual trae como consecuencia una disminución del tiempo espiratorio y por lo tanto un incremento en el volumen al final de la espiración (hiperinflación dinámica)<sup>11,16,17</sup>.

### Función de los músculos respiratorios

La función de los músculos respiratorios (MR) se encuentra profundamente alterada en los pacientes con EPOC. El deterioro en la función de estos músculos parece ir en paralelo a la gravedad de la enfermedad. Esto ha sido inferido a partir de estudios transversales, pues hasta la fecha ningún estudio ha evaluado prospectivamente la evolución de este problema.

La disfunción de los MR en pacientes con EPOC es consecuencia del incremento del trabajo respiratorio y la incapacidad que tienen los músculos para enfrentar el aumento de la carga ventilatoria. Algunos estudios han reportado una disminución significativa de la presión inspiratoria máxima (Pimáx) en pacientes con EPOC<sup>19-20</sup>. Esto generalmente ha sido atribuido a los efectos adversos de la hiperinflación. Ventilar a volúmenes pulmonares anormalmente elevados produce que los músculos inspiratorios, particularmente el diafragma, se acorten y operen en un segmento desfavorable de la curva longitud-tensión. La hiperinflación, por otra parte, modifica

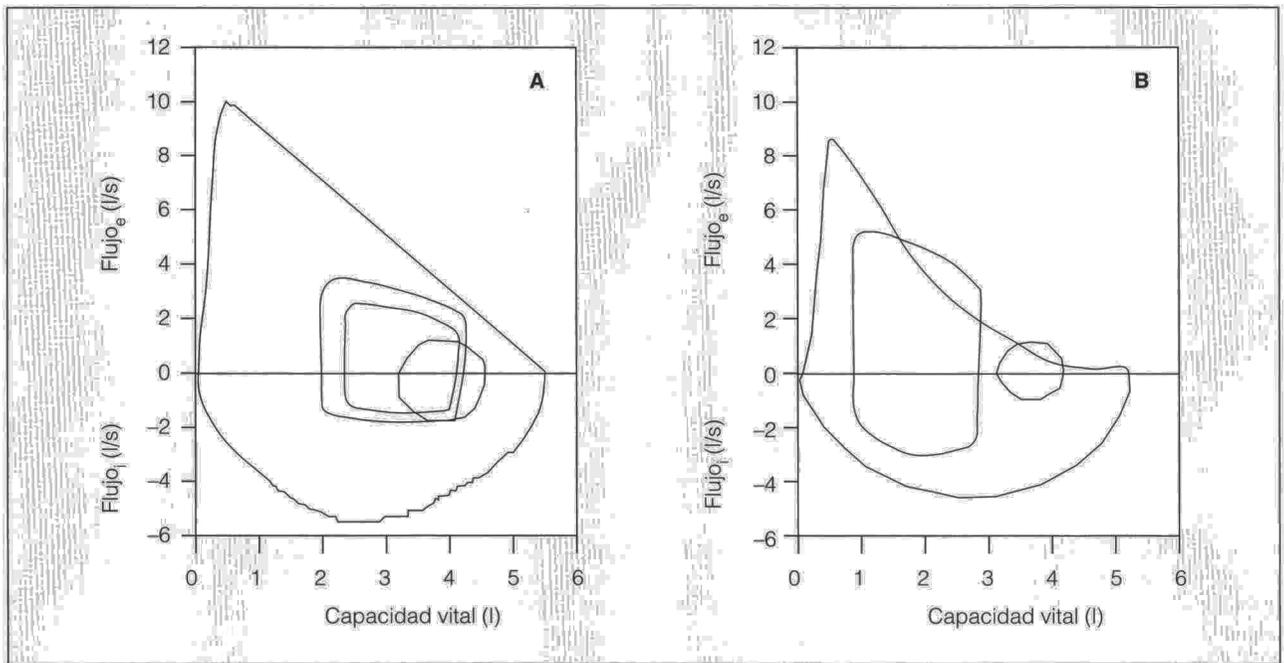


Fig. 3. Curva flujo-volumen en esfuerzo. A: normal. B: EPOC.

la geometría de los MR, en especial la del diafragma, la dirección de la retracción elástica de la pared torácica, la posición de los arcos costales, disminuye las zonas de aposición de las fibras costales del diafragma y compromete la irrigación de los MR<sup>21-29</sup>.

En algunos pacientes con EPOC se ha observado, además de la disfunción de los músculos inspiratorios, disminución de la PEM<sub>áx</sub>. Como no existe ninguna explicación mecánica para la disfunción de los músculos espiratorios, Rochester y Braun han propuesto que estos

pacientes pudieran tener debilidad muscular generalizada, secundaria a otros factores como hipoxemia, hiper-capnia, malnutrición, pérdida de peso, cor pulmonale o anomalías electrolíticas<sup>20</sup>.

En los pacientes con EPOC la curva presión-volumen se encuentra desplazada hacia la izquierda y hacia arriba, en relación a la normal. A volúmenes pulmonares bajos, el pulmón enfisematoso permite cambios de volumen mayores que los del pulmón normal (distensibilidad aumentada), mientras que a volúmenes pulmonares altos, el pulmón hiperinflado acepta cambios de volumen menores que lo normal (distensibilidad disminuida) (fig. 4). Como consecuencia de la hiperinflación dinámica, la disminución de la distensibilidad dinámica, el aumento de la resistencia inspiratoria, y de la VM, los pacientes con EPOC tienen que generar durante el esfuerzo presiones inspiratorias mayores que las normales para la misma carga de trabajo. Al igual que otros autores, hemos reportado que la generación de estas presiones depende principalmente del trabajo de los músculos accesorios, más que de la contracción diafragmática (tabla I)<sup>30</sup>.

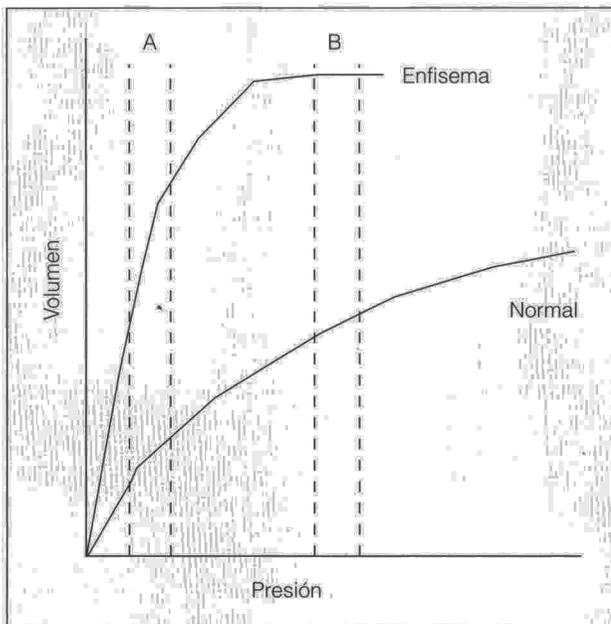


Fig. 4. Curva presión-volumen en EPOC.

TABLA I  
Función de los músculos respiratorios durante el esfuerzo en EPOC severa

Variable	Reposo	Máximo esfuerzo	Nivel p
Ppli, cmH <sub>2</sub> O	-13 ± 4	19 ± 4	< 0.01
Pple, cmH <sub>2</sub> O	3,2 ± 3,6	10,9 ± 5,7	< 0.01
Pgi, cmH <sub>2</sub> O	10 ± 5,8	5 ± 5,8	< 0.01
Pge, cmH <sub>2</sub> O	15,5 ± 6,1	20 ± 11	< 0.01
Pdi, cmH <sub>2</sub> O	23 ± 7	24 ± 7	NS
ΔPg/ΔPpi	0,33 ± 0,20	0,50 ± 0,23	< 0.01
TTDI	0,15 ± 0,08	0,15 ± 0,08	NS

Ppli: presión pleural inspiratoria; Pple: presión pleural espiratoria; Pgi: presión gástrica inspiratoria; Pge: presión gástrica espiratoria; Pdi: presión transdiafragmática; TTDI: índice tiempo tensión diafragmático.

Según este aspecto se ha sugerido que los pacientes con EPOC pudieran desarrollar fatiga muscular durante el esfuerzo y que ésta pudiera ser un factor limitante importante. Sin embargo, los estudios que han intentado evaluar este problema han reportado datos contradictorios, y hasta la fecha esto continúa siendo tema de gran controversia.

#### *Intercambio gaseoso (oxigenación)*

En reposo, los pacientes con EPOC presentan hipoxemia con frecuencia. Ésta puede acentuarse, permanecer igual, o mejorar con el ejercicio. Usualmente, la desaturación marcada (mayor del 5%) con el esfuerzo es más frecuente en aquellos pacientes con enfermedad grave. Estudios anteriores han postulado que la desaturación durante el esfuerzo puede ser consecuencia de la combinación de hipoventilación y desigualdad  $\dot{V}/\dot{Q}$ .

En 1984 Owens et al comunicaron que la DLCo puede ser utilizada para identificar los pacientes con EPOC con alta probabilidad de desaturar con el ejercicio, y por lo tanto necesitar oxigenoterapia<sup>31</sup>. D'Urzo et al encontraron que al analizar un grupo de variables fisiológicas con regresión lineal múltiple solamente la DLCo y la saturación en reposo se correlacionaban con la saturación al final del esfuerzo<sup>32</sup>. En un grupo de 16 pacientes con EPOC grave, en los cuales no era posible realizar la maniobra de DLCo, encontramos que los mejores predictores de desaturación con el esfuerzo fueron el VD/VT en reposo, y la PaO<sub>2</sub> en reposo ( $r^2 = 0,73$ )<sup>33</sup>.

#### *Función cardiovascular*

Estudios previos han informado que los pacientes con EPOC tienen un incremento lineal normal en el gasto cardíaco ( $\dot{Q}_t$ ) durante el esfuerzo<sup>34,35</sup>. Sin embargo, éste se encuentra reducido al final del esfuerzo por la disminución del consumo de O<sub>2</sub> máximo ( $\dot{V}O_{2\text{máx}}$ ). Aunque la respuesta del  $\dot{Q}_t$  es normal, para un mismo  $\dot{V}O_{2\text{máx}}$ , los pacientes con EPOC tienen por lo general un volumen latido (VL) menor y una frecuencia cardíaca (FC) mayor que los sujetos normales<sup>34,9</sup>.

El pulso de O<sub>2</sub> a máximo esfuerzo (O<sub>2</sub>-Pmáx) refleja la capacidad que tiene el corazón para transportar O<sub>2</sub> por latido cardíaco. Para su cálculo se divide el  $\dot{V}O_{2\text{máx}}$  por la frecuencia cardíaca (O<sub>2</sub>-Pmáx =  $\dot{V}O_{2\text{máx}}/FC$ ), y esto es igual al producto del volumen latido por la diferencia arteriovenosa de O<sub>2</sub> (VL × C(a-v) O<sub>2</sub>). Todas aquellas condiciones asociadas con disminución del VL, o de la extracción periférica de O<sub>2</sub>, tendrán un O<sub>2</sub>-Pmáx disminuido. Asumiendo que la extracción de O<sub>2</sub> es normal, es posible utilizar el O<sub>2</sub>-Pmáx como un índice indirecto de VL, y por lo tanto de la función cardíaca.

En los pacientes con EPOC, independientemente de la severidad de la enfermedad, se ha encontrado un O<sub>2</sub>-Pmáx disminuido<sup>9,36</sup>. Por otra parte, se ha reportado en estos pacientes una relación Qt- $\dot{V}O_{2\text{máx}}$  normal. Esto implica que la C(a-v)O<sub>2</sub> es normal o cercana a lo normal. Raffestin et al encontraron en estos pacientes que aproximadamente el 70% del contenido arterial de O<sub>2</sub> era extraído por los tejidos al final del ejercicio<sup>37</sup>, valor similar al descrito en la población normal no entrenada.

TABLA II  
Factores determinantes del O<sub>2</sub>-Pmáx en EPOC severa

Variable	Beta	EE de beta	t	Nivel p
Pplimáx	-0,51	0,16	-3,2	< 0,01
$\Delta Ppli$	-0,36	0,16	-2,3	< 0,05
$r^2$ : 0,47				

Pplimáx: presión pleural inspiratoria máxima; Ppli: presión pleural inspiratoria.

Recientemente informamos de los resultados de un estudio prospectivo sobre los factores limitantes del esfuerzo en EPOC severa. En éste demostramos que el O<sub>2</sub>-Pmáx se encontraba marcadamente disminuido y que existía una fuerte correlación entre éste y la capacidad de esfuerzo ( $\dot{V}O_{2\text{máx}}$ )<sup>30</sup>. Al mismo tiempo observamos, que existía también una fuerte correlación entre las presiones inspiratorias intratorácicas (Ppli, y  $\Delta Ppli$ ), y el O<sub>2</sub>-Pmáx (tabla II). El incremento en las presiones negativas pleurales que desarrollan estos pacientes produce un aumento de la poscarga para el ventrículo izquierdo (incremento de la presión transmural del VI). Esto determinaría un incremento del volumen al final de la sístole y por lo tanto disminución del VL. Basados en estos hallazgos concluimos que, en pacientes con EPOC intensa la disminución del O<sub>2</sub>-Pmáx, y por ende del VL, son consecuencia directa del efecto que ejercen sobre el corazón los cambios en las presiones inspiratoria intratorácica, determinados por las anomalías de la mecánica ventilatoria<sup>30</sup>. La contribución de otros factores como desentrenamiento o disminución de la extracción periférica de O<sub>2</sub> por disfunción de los músculos esqueléticos, pudieran explicar el resto de la variabilidad del O<sub>2</sub>-Pmáx, y desempeñar un papel importante en aquellos pacientes con enfermedad menos severa.

#### *Función de músculos esqueléticos*

En pacientes con insuficiencia cardíaca (IC) se han informado de anomalías en la apariencia histológica y en las funciones metabólicas del músculo esquelético que explicarían la fatiga y otra de las manifestaciones de este problema<sup>38-42</sup>. Los hallazgos histológicos y bioquímicos sugieren un cambio del metabolismo aeróbico hacia anaeróbico en los músculos periféricos y una reducción en la actividad de las enzimas oxidativas. Estas alteraciones se han asociado con la disminución del consumo máximo de oxígeno en esfuerzo por lo tanto con la intolerancia del ejercicio.

En contraste con lo que se ha afirmado sobre pacientes con IC, esta área ha recibido poca atención en los pacientes con EPOC. Recientemente, Maltais et al evaluaron la relación entre la producción de ácido láctico durante el esfuerzo y la capacidad oxidativa del músculo esquelético en 9 pacientes con EPOC y 9 controles del mismo grupo etario. Comparado con los controles, los pacientes con EPOC tenían mayor producción de ácido láctico y menor capacidad oxidativa del músculo esquelético y éstas se encontraban relacionadas<sup>43</sup>. Basados en estos resultados los autores concluyen que las anomalías observadas en el metabolismo del ácido

TABLA III  
Causas limitantes del esfuerzo en EPOC

Ventilatoria/músculos respiratorios
Hipoxemia
Disnea
Desentrenamiento
Acidosis respiratoria y/o metabólica
Disfunción cardíaca
Disfunción musculoesquelética
Fatiga miembros inferiores

lático pudieran estar relacionadas con la reducción de la capacidad oxidativa de los músculos periféricos.

Gosselink et al evaluaron la importancia de la debilidad de los músculos periféricos como factor limitante del esfuerzo en pacientes con EPOC. Los resultados de este estudio revelan que la fuerza isométrica del cuádriceps (fuerza de los músculos periféricos) es un determinante importante de la capacidad de esfuerzo en estos pacientes<sup>44</sup>. Estudios adicionales son necesarios con el fin de aclarar las causas de esta disfunción muscular y su contribución en la intolerancia al esfuerzo de los pacientes con EPOC.

#### Síntomas

Tradicionalmente se ha aceptado que la tolerancia al ejercicio de los pacientes con EPOC es proporcional a las alteraciones de la función pulmonar y a la disminución de la capacidad ventilatoria. Como consecuencia de esto, se esperaba que la disnea fuera el síntoma más frecuente al final del esfuerzo. Varios estudios han informado que la fatiga de los miembros inferiores (MI) y no la disnea es el síntoma limitante del esfuerzo más frecuente en pacientes con EPOC<sup>45-47</sup>. Severa et al encontraron que todos los pacientes<sup>26</sup> sintieron dolor en los MI, y sólo ocho disnea al final del ejercicio<sup>45</sup>. Mahler y Harver<sup>46</sup> informaron en un grupo de 40 pacientes con EPOC como el principal síntoma para detener el ejercicio, fatiga de MI (18 pacientes), disnea (14 pacientes) y ambos (7 pacientes). De igual forma, Killian et al<sup>47</sup> encontraron fatiga de MI (43%) y disnea (23%) en 97 pacientes con EPOC.

Existen suficientes evidencias para sustentar que la debilidad de los músculos periféricos, y por ende la debilidad de los MI, es un factor contributorio en la tolerancia del ejercicio de los pacientes con EPOC. Estudios adicionales son necesarios para aclarar este problema.

#### Factores limitantes del esfuerzo en EPOC

Muchos factores han sido implicados como las posibles causas de la intolerancia del ejercicio en los pacientes con EPOC (tabla III). Con el fin de estudiar y determinar la impotencia de cada uno de ellos, realizamos un estudio prospectivo en 25 pacientes con EPOC grave ( $FEV_1 < 35\%$ )<sup>30</sup>. Este estudio demostró que los principales determinantes de la capacidad de esfuerzo fueron el  $O_2$ -Pmáx, la función de los músculos inspiratorios y la ventilación minuto máxima (tabla IV). En pacientes con EPOC grave los grandes cambios de las presiones inspiratoria intratorácica, resultantes de las al-

TABLA IV  
Factores determinantes del  $VO_2$  máx en EPOC severa

Variable	Beta	EE de beta	t	Nivel p
$O_2$ -Pmáx	0,52	0,096	5,5	< 0,001
$\Delta P_{pli}$	-0,42	0,091	-4,6	< 0,001
VMmáx	0,22	0,09	2,5	< 0,05
$r^2$ : 0,87				

$O_2$ -Pmáx: pulso máximo de  $O_2$ ; Ppli: presión pleural inspiratoria; VMmáx: ventilación minuto máxima.

teraciones en la mecánica ventilatoria, son aparentemente el factor limitante del esfuerzo más importante. Es probable que en aquellos pacientes con enfermedad menos severa, la función ventilatoria (VMmáx) desempeñe un papel mayor, y la contribución de otros factores como desentrenamiento, o disminución de la extracción periférica de  $O_2$  por disfunción de músculos esqueléticos, ejerzan un efecto adicional.

#### BIBLIOGRAFÍA

- Lanigan C, Moxhan J, Ponte J. Effect of chronic airflow limitation on resting oxygen consumption. *Thorax* 1990; 45: 388.
- Jones NL, Jones G, Edwards RHT. Exercise tolerance in chronic airway obstruction. *Am Rev Respir Dis* 1978; 103: 477.
- Levinson H, Cherniack RM. Ventilatory cost of exercise in chronic pulmonary disease. *J Appl Physiol* 1968; 25: 21.
- Nery LE, Wasserman K, Andrews JD et al. Ventilatory and gas exchange kinetic during exercise in chronic airways obstruction. *J Appl Physiol* 1982; 53: 1.594.
- Shuey CB, Pierce AK, Johnson RL. An evaluation of exercise test in chronic obstructive lung disease. *J Appl Physiol* 1969; 27: 256.
- Marcus JH, McLean RL, Duffell GM et al. Exercise performance in relation to the pathophysiologic type of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Med* 1970; 49: 14-22.
- Gallagher CG, Younes M. Breathing pattern during and after maximal exercise in patients with chronic obstructive lung disease, interstitial lung disease, and cardiac disease, and in normal subjects. *Am Rev Respir Dis* 1986; 133: 581-586.
- Gowda K, Zintel T, McParland C et al. Diagnosis value of maximal exercise tidal volume. *Chest* 1990; 98: 1.351-1.354.
- Nery LE, Wasserman K, French W et al. Contrasting cardiovascular and respiratory responses to exercise in mitral valve and chronic obstructive pulmonary disease. *Chest* 1983; 83: 446-453.
- Marin JM, Hussain SNA, Gibbons WJ, Polverino M, Levy RD, Cosio MG. Relationship of resting lung mechanics and exercise pattern of breathing in patients with chronic obstructive lung disease. *Chest* 1993; 104: 705-711.
- Babb TG, Viggiano R, Hurley B et al. Effect of mild-moderate airflow limitation on exercise capacity. *J Appl Physiol* 1991; 70: 223-230.
- Grimby G, Elgefors B, Oxhøj H. Ventilatory levels and chest wall mechanics during exercise in obstructive lung disease. *Scand J Respir Dis* 1973; 54: 45-52.
- Leaver DG, Pride NB. Flow-volume curves and expiratory pressures during exercise in patients with chronic airway obstruction. *Scand J Respir Dis* 1971; 52: 23-27.
- Potter WA, Olafsson S, Hyatt RE. Ventilatory mechanics and expiratory flow limitation during exercise in patients with obstructive lung disease. *J Clin Invest* 1971; 50: 910-919.
- Younes M, Kivinen G. Respiratory mechanics and breathing pattern during and following maximal exercise. *J Appl Physiol* 1984; 57: 1.773-1.782.
- Dodd DS, Brancatisano T, Engel LA. Chest wall mechanics during exercise in patients with severe obstructive lung disease. *Am Rev Respir Dis* 1984; 129: 33-38.
- Stubbing DG, Pengelly LD, Morse JLC et al. Pulmonary mechanics during exercise in subjects with chronic airflow obstruction. *J Appl Physiol* 1980; 49: 511-515.

18. Hyatt RE. Maximal respiratory pressures in chronic obstructive lung disease. *Am Rev Respir Dis* 1968; 98: 848-856.
19. Decramer JM, Demedts M, Rochotte F, Billiet L. Maximal trans-respiratory pressures in obstructive lung disease. *Bull Eur Physiopathol Respir* 1980; 16: 479-490.
20. Rochester DF, Braun NM. Determinants of maximal inspiratory pressures in chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1985; 132: 42-47.
21. Farkas GA, Roussos CH. Adaptability of the hamster diaphragm to exercise and/or emphysema. *J Appl Physiol* 1982; 53: 1.263-1.272.
22. McCully KK, Faulkner JA. Length-tension relationship of mammalian diaphragm muscle. *J Appl Physiol* 1983; 54: 1.681-1.686.
23. Rahn H, Otis AB, Chadwick LE et al. The pressure-volume diagram of the thorax and lung. *Am J Physiol* 1946; 146: 161-178.
24. Marshall R. Relationships between stimulus and work of breathing at different lung volumes. *J Appl Physiol* 1962; 17: 917-921.
25. Sharp JT. The respiratory muscles in chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1986; 134: 1.089-1.091.
26. Sharp JT. The respiratory muscles in emphysema. *Clin Chest Med* 1983; 4: 421-432.
27. Mead J. Functional significance of the area of apposition of diaphragm to rib cage. *Am Rev Respir Dis* 1979; 119: 31-32.
28. Martin J, Powell E, Shore S et al. The role of respiratory muscles in the hyperinflation of bronchial asthma. *Am Rev Respir Dis* 1980; 121: 441-447.
29. Matthys H, Overath G. Dynamics of gas and work of breathing in obstructive lung disease. *Bull Physiopath Respir* 1971; 7: 457-464.
30. Montes de Oca M, Rassulo J, Celli B. Respiratory muscles and cardiopulmonary function during exercise in very severe COPD. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 154: 1.284-1.289.
31. Owens MW, Rogers RM, Pennock BE et al. The diffusing capacity as a predictor of arterial oxygen desaturation during exercise in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 1984; 310: 1.218-1.221.
32. D'Urzo AD, Mateika J, Bradley DT et al. Correlates of arterial oxygenation during exercise in severe chronic obstructive pulmonary disease. *Chest* 1989; 95: 13-17.
33. Montes de Oca M, Pinto V, Rassulo J, Celli B. Factors that determine exercise PaO<sub>2</sub> in severe COPD unable to perform DLCO. *Chest* 1996; 110: 161S.
34. Light RW, Mintz HM, Linden GS et al. Hemodynamic of patients with severe chronic obstructive pulmonary disease during progressive upright exercise. *Am Rev Respir Dis* 1984; 130: 391-395.
35. Wehr KL, Johnson RL. Maximal oxygen consumption in patients with lung disease. *J Clin Invest* 1976; 58: 880-890.
36. Minh Vu-Dinh, Lee HM, Vásquez P, Shepard JW, Bell JW. Relation of VO<sub>2</sub>max to cardiopulmonary function in patients with chronic obstructive lung disease. *Bull Europ Physiopath Resp* 1979; 15: 359-375.
37. Raffestin B, Escourroy P, Legrand A et al. Circulatory transport of oxygen in patients with chronic airflow obstruction exercising maximally. *Am Rev Respir Dis* 1982; 125: 426-431.
38. Lipkin D, Jones D, Round J et al. Abnormalities of skeletal muscle in patients with chronic heart failure. *Int J Cardiol* 1988; 18: 187-195.
39. Sullivan MJ, Green HJ, Cobb FR. Skeletal muscle biochemistry and histology in ambulatory patient with long-term heart failure. *Circulation* 1990; 81: 518-527.
40. Drexler H, Riede U, Münzel T et al. Alteration of skeletal muscle in chronic heart failure. *Circulation* 1992; 85: 1.571-1.579.
41. Sullivan MJ, Green HJ, Cobb FR. Altered skeletal muscle metabolic response to exercise in chronic heart failure: relation to skeletal muscle aerobic enzyme activity. *Circulation* 1991; 84: 1.597-1.607.
42. Ralston MA, Merola AJ, Leier CV. Depressed aerobic enzyme activity of skeletal muscle in severe chronic heart failure. *J Lab Clin Med* 1991; 117: 370-372.
43. Maltais F, Simard A, Simard C et al. Oxidative capacity of the skeletal muscle and lactic acid kinetics during exercise in normal subjects and in patients with COPD. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153: 288-293.
44. Gosselink R, Troosters T, Decramer M. Peripheral muscle weakness contributes to exercise limitation in COPD. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153: 976-980.
45. Severa E, Giménez M, Mohan-Kumar T et al. Oxygen uptake at maximal exercise in chronic airflow obstruction. *Bull Europ Physiopathol Respir* 1983; 19: 553-556.
46. Mahler DA, Harver A. Prediction of peak oxygen consumption in obstructive airway disease. *Med Sci Sports Exerc* 1988; 20: 574-578.
47. Killian KJ, Leblanc P, Martin DH et al. Exercise capacity and ventilatory, circulatory, and symptom limitation in patients with chronic airflow limitation. *Am Rev Respir Dis* 1992; 146: 935-940.