

Efectos del entrenamiento muscular sobre el patrón ventilatorio en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica grave

J.M. Ruiz de Oña Lacasta^a, J. García de Pedro^b, L. Puente Maestu^b, D. Llorente Iñigo^b, J. Celdrán Gil^a y J.M. Cubillo Marcos^b

^aUnidad de Gestión Clínica de Neumología. Hospital Nuestra Señora del Prado. Talavera de la Reina. Toledo. España.

^bServicio de Neumología. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid. España.

OBJETIVO: Durante el esfuerzo físico la respuesta ventilatoria de los enfermos con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) grave es más rápida y superficial que la de los sujetos sanos, y existen indicios de que el entrenamiento físico podría cambiar el patrón ventilatorio de estos pacientes. El propósito del presente estudio fue comprobar los efectos que el entrenamiento físico de los pacientes con EPOC grave tiene sobre el patrón ventilatorio, así como determinar o no el mantenimiento de los posibles cambios producidos en el tiempo.

MATERIAL Y MÉTODO: Se realizó un estudio aleatorio y controlado con pacientes con EPOC grave sin reversibilidad bronquial. En estos pacientes se efectuó una intervención mediante entrenamiento físico. Los pacientes fueron remitidos al hospital para entrenamiento muscular periférico, todos ellos en situación clínica estable, sin exacerbación, y fueron asignados a dos programas diferentes de entrenamiento físico.

RESULTADOS: Se estudiaron 35 pacientes varones con EPOC grave, estables (volumen espiratorio forzado en el primer segundo del $41 \pm 7\%$), con una edad media de 64 ± 5 años, divididos en dos grupos con diferente potencia media estimada de entrenamiento (grupo A: 70 ± 22 W; grupo B: 35 ± 10 W) y trabajo total desarrollado (grupo A: 8.050 ± 2.882 kJ; grupo B: 4.044 ± 1.205 kJ). Sólo se objetivaron cambios en el patrón ventilatorio durante el ejercicio realizado durante la prueba de esfuerzo en el grupo A, que no se mantuvieron a los 12 meses de finalizado el programa.

CONCLUSIONES: El entrenamiento intenso produce cambios en el patrón ventilatorio de los pacientes con EPOC grave que son inespecíficos de la tarea e independientes de la producción de lactato, y que no se mantienen a largo plazo.

Palabras clave: Enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). Ventilación. Prueba de esfuerzo.

Effects of Muscle Training on Breathing Pattern in Patients With Severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease

OBJECTIVE: During physical exertion, the ventilatory response of patients with severe chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is more rapid and shallow than that of healthy subjects. There is evidence that exercise training can alter breathing pattern in COPD patients. The purpose of the present study was to observe the effects of physical training on patients with severe COPD and to determine whether or not any possible changes were maintained over time.

MATERIAL AND METHODS: Patients with severe COPD without bronchial reversibility were enrolled in a randomized controlled trial of a peripheral muscle training program carried out in a hospital setting. All enrolled patients were clinically stable, without exacerbation, and were randomly assigned to a training program of high (group A) or low (group B) intensity.

RESULTS: Thirty-five men with severe COPD in stable condition (mean [SD] forced expiratory volume in 1 second at $41\%[7\%]$) were enrolled in the study. The mean age was $64(5)$ years. Group A underwent training at $70(22)$ W and group B at $35(10)$ W, such that the estimated total work was $8050(2882)$ kJ in group A and $4044(1205)$ kJ in group B. Breathing pattern changes were detected in exercise tests only for group A patients, but the changes were not maintained 12 months after the end of the program.

CONCLUSIONS: Intense training produces changes in the breathing pattern of patients with severe COPD. The changes are not specific to the task performed, not dependent on lactate production, and not maintained over the long term.

Key words: Chronic obstructive pulmonary disease (COPD). Ventilation. Exercise test.

Introducción

La capacidad de esfuerzo de los pacientes con limitación crónica al flujo aéreo, esto es, con enfermedad pul-

monar obstructiva crónica (EPOC), está a menudo disminuida, especialmente en aquéllos con función ventilatoria máxima baja¹. El síntoma que con más frecuencia limita el esfuerzo físico en tales pacientes es la disnea². Los enfermos con EPOC sufren alteraciones de la mecánica ventilatoria que ocasionan hiperinflación dinámica³, y existen datos sólidos que avalan la hipótesis de que la hiperinflación dinámica pulmonar contribuye a reducir la tolerancia al ejercicio^{4,5}. Durante el esfuerzo físico la respuesta ventilatoria de estos enfermos

Correspondencia: Dr. J.M. Ruiz de Oña Lacasta.

Unidad de Gestión Clínica de Neumología. Hospital Nuestra Señora del Prado. Ctra. de Madrid, km 114. 45600 Talavera de la Reina. Toledo. España.

Correo electrónico: jmruiz@separ.es

Recibido: 5-5-2003; aceptado para su publicación: 1-7-2003.

es más rápida y superficial que en los sujetos sanos, lo que contribuiría a una mayor hiperinflación dinámica⁶.

Se ha comprobado que el entrenamiento físico de los pacientes con EPOC mejora la respuesta al ejercicio, así como la capacidad y resistencia a él, mejorando el metabolismo celular del músculo esquelético⁷. Ciertos indicios apuntan a que el entrenamiento podría también cambiar el patrón ventilatorio de estos pacientes, mejorando su eficiencia⁸. Nuestro objetivo era comprobar los efectos que el entrenamiento físico de los pacientes con EPOC grave tiene sobre el patrón ventilatorio, así como determinar o no el mantenimiento de los posibles cambios producidos a lo largo del tiempo.

Material y método

Se realizó un estudio aleatorio y controlado con pacientes con EPOC grave (definida la obstrucción por una relación volumen espiratorio forzado en el primer segundo (FEV₁)/capacidad vital forzada (FVC) menor del 70% y la gravedad de la misma por un FEV₁ inferior al 50% del teórico), sin reversibilidad bronquial, que no hubieran fumado en los últimos 6 meses. En estos pacientes se realizó una intervención mediante entrenamiento físico. Los pacientes fueron remitidos al hospital para entrenamiento muscular periférico, todos ellos en situación clínica estable, sin exacerbación, y fueron asignados a dos programas diferentes de entrenamiento físico. Los criterios de exclusión fueron: antecedentes de cardiopatía isquémica u otros procesos que imposibilitaran o contraindicaran la prueba de esfuerzo. El estudio fue autorizado por el Comité Ético del hospital y todos los pacientes firmaron un consentimiento informado.

Una vez incluidos en el estudio, en una primera visita se realizaron a todos los pacientes una exploración física, un electrocardiograma y una espirometría, de acuerdo con la normativa para la espirometría forzada de la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica⁹, con un equipo Neumoescreen II (Erich Jaeger GmbH&CO Leibnizstraße 7 D-8706, Hochberg, Alemania). Se consideraron valores del FEV₁ y FEV₁/FVC los obtenidos a los 15 min tras la inhalación de 200 µg de salbutamol. Ninguno de los sujetos presentaba reversibilidad bronquial.

En una visita posterior, se realizó una prueba progresiva de esfuerzo en tapiz rodante, limitada por síntomas, según el protocolo de Balke y Ware¹⁰ para medir la captación de O₂ pico y la ventilación-minuto pico. La ventilación y el intercambio de gases durante la prueba se determinaron mediante un sistema Oxycom α (Erich Jaeger GmbH&CO Leibnizstraße 7 D-8706, Hochberg, Alemania).

Una vez aleatorizados, los pacientes fueron asignados a uno de los dos programas de entrenamiento: un grupo de pacientes (grupo A, que realizó un entrenamiento de mayor intensidad) fue asignado a realizar entrenamiento supervisado en tapiz rodante, durante 8 semanas, 4 días por semana, comenzando por una potencia igual a la que alcanzaron en el umbral de acidosis más un 25% de la diferencia entre dicha potencia y la máxima (25% Δ), que después se fue incrementando según la tolerancia de cada paciente, y otro grupo de pacientes (grupo B, que había realizado un entrenamiento de baja intensidad) efectuó su entrenamiento de forma autosupervisada, andando 3 o 4 km en 1 h, controlado mediante un podómetro, durante 8 semanas, 5 días a la semana.

Antes y después del entrenamiento ambos grupos realizaron una prueba en bicicleta al 50% de la captación de O₂ pico medida en la prueba progresiva previa. Se confirmó que la prueba constante se hacía por debajo del umbral de acidosis lácti-

ca, observando que la captación de oxígeno aumentaba menos de 50 ml/min entre los minutos 4 y 10 de la prueba y no había elevación de la lactoacidemia por encima de 2,5 mmol/l.

Inmediatamente después del período de entrenamiento físico, estudiamos en ambos grupos los cambios generados en las variables ventilatorias y, posteriormente, comprobamos si persistían o no los efectos a largo plazo (12 meses) en cada uno de los dos tipos de entrenamiento físico. Ambos grupos fueron revisados de forma periódica cada tres meses y se les instó a mantener actividad física diaria. A los 12 meses de finalizar el programa de entrenamiento físico comprobamos mediante una nueva prueba constante submáxima las características ventilatorias de los pacientes de ambos grupos, contrastando las diferencias entre ambos grupos y las de cada grupo con las pruebas antes y después del programa de entrenamiento físico realizado 12 meses antes.

El análisis estadístico se realizó mediante la comparación de medias antes y después del entrenamiento con la prueba de la t de Student para datos apareados, tras comprobar la distribución normal de las diferencias. La comparación de medias entre grupos se efectuó mediante la prueba de la t de Student para datos no apareados, contrastando bilateralmente las medias mediante la prueba de la t para variancias desiguales. Se consideró que las medias presentaban diferencias significativas cuando la probabilidad de presentar un error tipo I para dos colas era menor de 0,05. Los análisis estadísticos se llevaron a cabo con un paquete estadístico (SPSS 7.5; Hispanoportuguesa SPSS, S.L., Madrid) en un ordenador personal.

Resultados

Se estudiaron 35 pacientes varones con EPOC grave, estables (FEV₁ media ± desviación estándar del 41 ± 7%), con una media de edad de 64 ± 5 años. Se trataba de una muestra homogénea respecto a las variables antropométricas y funcionales, tanto en reposo como en esfuerzo, excepto en la potencia media estimada de entrenamiento (grupo A: 70 ± 22 W; grupo B: 35 ± 10 W) y en el trabajo total desarrollado (grupo A: 8.050 ± 2.882 kJ; grupo B: 4.044 ± 1.205 kJ). Además, presentaban una disminución moderada de la capacidad de esfuerzo, estimada mediante la captación de oxígeno en la prueba progresiva de esfuerzo. Las características de los pacientes que participaron en el estudio se recogen en la tabla I.

En los resultados, observamos los cambios experimentados en las mediciones realizadas en las pruebas de esfuerzo, antes y después del entrenamiento físico, las cuales fueron diferentes según el tipo de entrenamiento efectuado (tabla II). En el grupo A se objetivaron cambios en el patrón ventilatorio durante el ejercicio realizado durante la prueba de esfuerzo, como la ventilación-minuto, la proporción de ventilación-minuto sobre la máxima ventilación-minuto, la frecuencia respiratoria, el volumen corriente y la proporción entre el espacio muerto fisiológico y el volumen corriente. Los cambios en el patrón ventilatorio mencionados que se observaban inmediatamente acabado el entrenamiento a alta intensidad no se mantuvieron en el tiempo, ya que al año de terminar el programa de entrenamiento se comprobó que los cambios habían desaparecido, de modo que los pacientes volvían a adoptar un patrón ventilatorio similar al de antes del programa de entrenamiento físico y al encontrado tras ese período en el grupo B, que había reali-

TABLA I
Valores de las variables funcionales y antropométricas de la muestra

Variable	Autosupervisado (n = 17) Media ± DE	Supervisado (n = 18) Media ± DE
Edad (años)	63,4 ± 4,8	65,8 ± 5,7
Altura (cm)	163,3 ± 4,8	164,9 ± 5,7
Peso (kg)	69 ± 8,1	68,5 ± 12,6
FEV ₁ (ml)	1.087 ± 160	1.090 ± 161
FEV ₁ (%)	41 ± 7,1	40,4 ± 7,5
FEV ₁ /FVC (%)	45 ± 8,3	47 ± 8,7
FVC (ml)	2.596 ± 484	2.560 ± 690
PaO ₂ (mmHg)	67,5 ± 5,4	62,8 ± 8,5
PaCO ₂ (mmHg)	37,9 ± 2,6	37,7 ± 3,3
DLCO (mmol · min ⁻¹ · kPa ⁻¹)	4,8 ± 1,6	5,2 ± 1,7
DLCO% predicho (%)	62,2 ± 19,7	66,7 ± 21,5
KCO (mmol · min ⁻¹ · kPa ⁻¹)	1,2 ± 0,4	1,1 ± 0,4
KCO% predicho (%)	77,6 ± 33,9	77,7 ± 29
VO ₂ pico (ml/min)	1.247 ± 264	1.200 ± 350
VO ₂ pico% predicho (%)	59,1 ± 11,6	61 ± 18,1
Potencia media de entrenamiento (W)	35,1 ± 10,4*	69,8 ± 22,3*
Trabajo total (kJ)	4.044 ± 1.205*	8.050 ± 2.882*

DE: desviación estándar; PaO₂: presión arterial de O₂; PaCO₂: presión arterial de CO₂; FVC: capacidad vital forzada; FEV₁: volumen espiratorio forzado en el primer segundo; DLCO: factor de difusión para el monóxido de carbono; KCO: DLCO dividido por el volumen alveolar; VO₂ pico: captación de O₂ pico.
p < 0,0001.

TABLA II
Datos de los cambios objetivados en las variables ventilatorias durante las pruebas de esfuerzo, realizadas antes y después del entrenamiento físico, en los dos grupos (alta y baja intensidad)

Variables	Alta intensidad			Baja intensidad		
	Antes	Después	p	Antes	Después	p
V _E (l/min)	29,4 ± 5,7	27,5 ± 5,8	< 0,05	27,4 ± 6,2	26,5 ± 6,5	NS
V _E /MVV (%)	65,4 ± 11,8	60,7 ± 9,2	< 0,05	65,3 ± 14,5	61,9 ± 11,2	NS
FR (min ⁻¹)	27,2 ± 4,0	24,1 ± 4,3	< 0,01	25,8 ± 4,2	26,1 ± 7,8	NS
V _T (ml)	1.090 ± 211	1.156 ± 204	< 0,05	1.077 ± 237	1.062 ± 313	NS
V _D /V _T	0,37 ± 0,10	0,34 ± 0,10	< 0,05	0,36 ± 0,09	0,37 ± 0,12	NS
Lactato en sangre (mmol/l)	2,17 ± 0,27	2,18 ± 0,28	NS	2,23 ± 0,40	2,29 ± 0,38	NS

Los datos se expresan como media ± desviación estándar.

V_E: ventilación-minuto; V_E/MVV: índice ventilatorio (proporción de V_E sobre la máxima ventilación-minuto); FR: frecuencia respiratoria; V_T: volumen corriente; V_D/V_T: relación entre el espacio muerto fisiológico y V_T.

zado un entrenamiento físico de baja intensidad.

Discusión

Hay dos hallazgos interesantes en nuestro estudio con pacientes con EPOC grave. En primer lugar, comprobamos que el entrenamiento físico a alta intensidad en estos pacientes cambia el patrón ventilatorio durante el esfuerzo submáximo, haciéndose más lento, más profundo y, en consecuencia, más eficiente (con menor espacio muerto). Estos cambios no se produjeron en los pacientes que entrenaban a baja intensidad. El segundo hallazgo fue la observación de que estos efectos beneficiosos en el patrón ventilatorio durante el ejercicio desaparecían tras cesar el entrenamiento de alta intensidad, volviendo a una situación similar a la del momento previo al programa de entrenamiento físico.

Estos hallazgos parecen indicar que, en comparación con el entrenamiento físico de baja intensidad, durante el de alta intensidad se inducen cambios beneficiosos en el patrón ventilatorio durante el esfuerzo. A diferencia de los sujetos normales, los pacientes con EPOC pueden

incrementar escasamente su volumen corriente en respuesta a las necesidades ventilatorias, ya que respiran a unos niveles altos de volumen pulmonar, de manera que incrementar en mayor grado dicho volumen supondría una disminución desproporcionada de la compliancia estática y dinámica, un incremento del esfuerzo de los músculos respiratorios y un mayor trabajo respiratorio^{11,12}. Debido a que la capacidad pulmonar total no cambia con el ejercicio, la única forma de incrementar la ventilación-minuto consiste en aumentar la frecuencia respiratoria^{13,14}. En los pacientes de nuestro estudio entrenados a alta intensidad se incrementaba la ventilación-minuto y decrecía la frecuencia respiratoria durante el ejercicio, a diferencia de lo que ocurrió en los que no realizaron entrenamiento intenso.

La disnea es el principal síntoma limitante del esfuerzo físico en los pacientes con EPOC². Varios estudios han demostrado que algunos pacientes se benefician del entrenamiento físico. Dentro de los tratamientos, el entrenamiento físico se ha revelado como un recurso válido para mejorar la percepción de la disnea, la calidad de vida y la capacidad para el esfuerzo en estos pacientes^{15,16}. Sin embargo, no están totalmente definidos los

mecanismos que reducen la disnea, y se ha postulado que se debe a un aumento de la "tolerancia" a ella. Nuestros resultados indican que un posible mecanismo sería el cambio en el patrón ventilatorio y la previsible reducción de la hiperinsuflación dinámica. Este efecto parece ser dependiente de la intensidad.

Un aspecto interesante de nuestros datos es que los cambios observados parecen independientes del tipo de tarea que se realiza, ya que los pacientes entrenaban en tapiz rodante y las pruebas de esfuerzo se llevaban a cabo en cicloergómetro, y tampoco dependen de cambios en la producción de lactato. En nuestro estudio observamos cambios en las mediciones realizadas durante las pruebas de esfuerzo antes y después del entrenamiento físico (tabla II). Los cambios objetivados en el patrón ventilatorio durante el ejercicio efectuado en la prueba de esfuerzo en el grupo de entrenamiento a mayor intensidad (grupo A), tanto en la ventilación-minuto como en la proporción de ventilación-minuto sobre la máxima ventilación-minuto, la frecuencia respiratoria, el volumen corriente o la proporción entre el espacio muerto fisiológico y el volumen corriente, todo ello sin que se evidenciara cambios en la lactoacidemia, parecen indicar que dichos cambios en el patrón ventilatorio no dependen del grado de ácido láctico producido y nos permiten comprobar que el esfuerzo realizado por los pacientes era submáximo. Por el contrario, en el grupo de pacientes entrenados a baja intensidad (grupo B) no se objetivaron cambios en ninguna de estas variables.

Los pacientes con EPOC presentan una alteración de la ventilación y la mecánica pulmonar durante el esfuerzo, con una prolongación del tiempo de espiración y un aumento de la frecuencia respiratoria que conducen a una hiperinflación dinámica con un volumen telespiratorio incrementado, con mayor trabajo inspiratorio. Es decir, la hiperinflación pulmonar de estos pacientes aumenta el trabajo inspiratorio y la sensación disneica del sujeto, aunque es necesaria para que el paciente con EPOC pueda incrementar la ventilación a fin de adaptarse a las demandas del esfuerzo¹⁷.

Existen trabajos que, tras el entrenamiento físico, han demostrado cambios en el patrón ventilatorio^{5,18} y otros que han encontrado cambios en la eficiencia ventilatoria^{19,20}, pero nuestros resultados demuestran por primera vez que los cambios se relacionan con la intensidad del entrenamiento físico y desaparecen con el tiempo.

Los resultados obtenidos nos hacen pensar que, para que el entrenamiento físico en los pacientes con EPOC grave sea una herramienta que permita mejorar la tolerancia al esfuerzo, debido a la menor percepción de la disnea por una menor hiperinflación dinámica en respuesta al esfuerzo, debe ser intenso y mantenerse en el tiempo.

En conclusión, el entrenamiento intenso produce cambios en el patrón ventilatorio de los pacientes con EPOC grave (respiración más profunda y menos frecuente), que resultan en una mayor eficacia y menores necesidades ventilatorias en estos pacientes cuando realizan ejercicio de esfuerzo submáximo. Este efecto no depende de la reducción de la lactoacidemia y es inespecífico de la tarea.

Sin embargo, comprobamos que, una vez alcanzados estos efectos en el patrón ventilatorio, no se mantienen a los 12 meses de finalizado el entrenamiento intenso, de modo que las características del patrón ventilatorio vuelven a ser similares a las existentes en estos enfermos antes de participar en el programa de entrenamiento físico intenso.

BIBLIOGRAFÍA

1. 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;146:935-40.
2. Mahler DA. Clinical evaluation of exertional dyspnea. *Clin Chest Med* 1997;15:259-69.
3. O'Donnell DE, Sani R, Anthonisen NR, Younes M. Effect of dynamic airway compression on breathing pattern and respiratory sensation in severe chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1987;135:912-8.
4. Marín JM, Carrizo SJ, Gascón M, Sánchez A, Gallego B, Celli BR. Inspiratory capacity, dynamic hyperinflation, breathlessness, and exercise performance during the 6-minutes-walk test in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:1395-9.
5. O'Donnell DE, Webb KA. Exertional breathlessness in patients with chronic airflow limitation. The role of hyperinflation. *Am Rev Respir Dis* 1993;148:1351-7.
6. Gallagher CG. Exercise limitation and clinical exercise testing in chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Chest Med* 1994; 15:305-26.
7. Casaburi R, Porszasz J, Burns MR, Carithers ER, Chang RSY, Cooper C. Physiologic benefits of exercise training in rehabilitation of patients with severe chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;155:1541-51.
8. Puente-Maestu L, Sanz ML, Sanz P, Ruiz de Oña JM, Rodríguez-Hermosa JL, Whipp BJ. Effects of two types of training on pulmonary and cardiac responses to moderate exercise in patients with COPD. *Eur Respir J* 2000;15:1026-32.
9. Grupo de trabajo de la Sociedad Española de Patología Respiratoria (SEPAR) para la práctica de la espirometría clínica. Normativa para la espirometría forzada. Barcelona: Doyma, 1985.
10. Balke B, Ware R. An experimental study of physical fitness of Air Force personnel. *US Armed Forces Med J* 1959;10:675-88.
11. O'Donnell DE. Breathlessness in patients with chronic airflow limitation. Mechanisms and management. *Chest* 1994;106:904-12.
12. O'Donnell DE, Webb KA. Breathlessness in patients with severe chronic airflow limitation: physiologic correlations. *Chest* 1992;102:824-31.
13. Yang S, Kaminski D, Sliwinski P. Reliability of inspiratory capacity for estimating end-expiratory lung volume changes during exercise in patients with chronic pulmonary obstructive disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;156:55-9.
14. Montes de Oca M, Rassulo J, Celli BR. Respiratory muscle and cardiopulmonary function during exercise in very severe COPD. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;154:1284-9.
15. ACCP/AACVPR Pulmonary Rehabilitation Guidelines Panel. Pulmonary rehabilitation. Joint ACCP/AACVPR Evidence-Based Guidelines. *Chest* 1997;112:1363-96.
16. Lacasse Y, Guyatt GH, Goldstein R. The components of a respiratory rehabilitation program. A systematic overview. *Chest* 1997; 111:1077-88.
17. Belman MJ. Exercise in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 1993;48:936-46.
18. Woolf CR, Suero JT. Alterations in lung mechanics and gas exchange following training in chronic obstructive lung disease. *Chest* 1969;55:37-44.
19. Degre S, Sergysels R, Messin R, Vandermoten P, Slahadin P, Denloin H, et al. Hemodynamic responses to physical training in patients with chronic lung disease. *Am Rev Respir Dis* 1974;110: 395-402.
20. Clark CJ, Cochrane L, Mackay E. Low intensity peripheral muscle conditioning improves exercise tolerance and breathlessness in COPD. *Eur Respir J* 1996;9:2590-6.