

**Respuestas ventilatorias,
metabólicas y perceptivas
al ejercicio en pacientes
con Enfermedad Pulmonar
Obstructiva Crónica**

María Alfonso Imízcoz

**RESPUESTAS VENTILATORIAS, METABÓLICAS Y
PERCEPTIVAS AL EJERCICIO EN PACIENTES CON
ENFERMEDAD PULMONAR OBSTRUCTIVA
CRÓNICA**

María Alfonso Imízcoz

TESIS DOCTORAL UPNA/2017

Directores de la Tesis

Prof. Juan Bautista Gáldiz Iturri

Dra. Pilar Cebollero Rivas

Departamento de Ciencias de la Salud



ÍNDICE

ÍNDICE	5
AGRADECIMIENTOS.....	7
RESUMEN	11
ABSTRACT.....	13
ABREVIATURAS.....	15
INTRODUCCIÓN	19
1. Sistema cardiovascular y respiratorio: respuestas y limitaciones al ejercicio.....	19
1.1 <i>Causas de intolerancia al ejercicio</i>	21
2. Prueba de Esfuerzo Cardiopulmonar.....	24
2.1 <i>Utilidad de la PECP en el diagnóstico y evaluación funcional en el ejercicio: indicaciones y contraindicaciones</i>	27
3. Modalidades de la prueba de esfuerzo en la práctica clínica.....	32
3.1 <i>Equipamiento de la ergoespirometría</i>	36
3.2 <i>Control de calidad y validación del equipo</i>	44
3.3 <i>Protocolos de ejercicio en la ergoespirometría</i>	46
4. Limitación al ejercicio en el paciente con Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica	49
4.1 <i>Limitaciones ventilatorias (ventilatory constrains)</i>	52
4.2 <i>Hiperinsuflación dinámica en paciente con EPOC: fisiopatología y medición</i>	54
4.3 <i>Afectación muscular en la EPOC</i>	61
5. Mecanismos de medición de la disnea.....	64
5.1 <i>Mecanismos de la disnea en el esfuerzo</i>	65
5.2 <i>Medición de la disnea al esfuerzo</i>	66
6. Valoración muscular periférica.....	67
6.1 <i>Estimulación magnética</i>	69
6.2 <i>Estimulación magnética en la EPOC</i>	72
6.3 <i>Dinamometría</i>	74
HIPÓTESIS.....	77
OBJETIVOS.....	79
MATERIAL Y MÉTODOS.....	81
1. Población del estudio. Aspectos éticos	81
2. Mediciones y variables	88
2.1 <i>Evaluación clínica y funcional de reposo</i>	88
2.2 <i>Evaluación funcional al esfuerzo: PECP</i>	90
2.3 <i>Evaluación de la hiperinsuflación dinámica (HD)</i>	97
2.4 <i>Evaluación de fuerza y fatiga muscular</i>	98
3. Diseño por etapas de desarrollo: análisis de subgrupos	100
4. Análisis estadístico.....	102
RESULTADOS	105
1. Descripción de la población estudiada: características generales	105
2. Resultados por etapas de desarrollo	107
2.1 <i>Etapas 1: respuestas fisiológicas y perceptivas en cicloergómetro y tapiz rodante</i>	107
2.2 <i>Etapas 2: hiperinsuflación dinámica y fuerza muscular</i>	118

2.3 Etapa 3: fatiga muscular.....	123
2.4 Etapa 4: comparación de los test de caminata (tapiz rodante y test de marcha).....	125
DISCUSIÓN.....	137
1. Etapa 1: respuestas fisiológicas y perceptivas en cicloergómetro y tapiz rodante.....	137
1.1 Diferencias entre la PECP en cicloergómetro y tapiz rodante: protocolos empleados ...	137
1.2 Respuestas fisiológicas.....	139
1.3 Respuestas perceptivas.....	141
2. Etapa 2: hiperinsuflación dinámica y fuerza muscular.....	143
2.1 Hiperinsuflación dinámica.....	143
2.2 Fuerza muscular.....	147
3. Etapa 3: fatiga muscular: Twitch	149
4. Etapa 4: comparación de los test de caminata (tapiz rodante y test de marcha).....	151
5. Limitaciones.....	154
6. Fortalezas	156
CONCLUSIONES	159
CONTRIBUCIÓN CIENTÍFICA.....	163
BIBLIOGRAFÍA.....	169

AGRADECIMIENTOS

En este apartado debo dar las gracias a muchas personas que conforman mi vida y que me ayudan cada día. Sin todos ellos esta Tesis no hubiera sido posible. Este trabajo os pertenece.

En primer lugar, gracias a mis padres. Por enseñarme el valor de la familia incondicional, por confiar en mí, animarme y ayudarme en todo momento, siempre dispuestos a escuchar. Gracias Álvaro, mi compañero, por tus ánimos en todo momento. Por tu apoyo y por el reconocimiento que me ofreces cada día. Espero poder seguir compartiendo mi vida contigo durante mucho tiempo. Gracias Íñigo, mi hermano, por ser un espejo en el cual mirarme.

Gracias Batxi, por tu paciencia, sin tu ayuda esta Tesis no hubiera sido posible. Eres una combinación envidiable de experiencia clínica y análisis investigador, siempre acompañado de una sonrisa. Gracias por compartir tus conocimientos sobre ejercicio conmigo, y por descubrirme la prueba de esfuerzo cuando era residente. A mi otra directora, Pilar, gracias por ayudarme y facilitarme la realización de esta Tesis desde mi regreso a Pamplona. Eres un ejemplo para mí por tu fuerza de voluntad y disciplina. Gracias por no perder la ilusión en la investigación y contagiarnos el carácter analizador.

Además, quiero agradecer al servicio de Neumología del Hospital Universitario de Cruces todos los años de formación. Ellos no sólo me descubrieron y enseñaron la Neumología, mi profesión, sino que he encontrado grandes amigos con los que sigo compartiendo momentos y recuerdos. Siempre os llevaré cerca por la época tan bonita que pasé con vosotros. En especial quiero dar las gracias a Nuria, Marta, Sandra y Patricia, por su ayuda en la inclusión de pacientes y sobre todo por la amistad y compañerismo. Así mismo, gracias al Servicio de Neumología del Complejo Hospitalario de Navarra. De ellos sigo aprendiendo cada día, no sólo sobre medicina respiratoria. Y con ellos vamos cada día construyendo y mejorando, haciendo equipo. Gracias a todos ellos

por hacerme que mantenga la ilusión por trabajar de neumóloga. En especial quiero agradecer a Sonia y a Amaia por su amistad, y a Vanesa, porque sin ellas, la inclusión de pacientes hubiera sido muy complicada.

En esta Tesis hay unas personas claves a las que no puedo dejar de darles las gracias ya que sin su ayuda no hubiese sido posible el trabajo. Gracias Rafa por tu apoyo estadístico, fue justo lo que necesitábamos, una mente privilegiada. Vipo, gracias por todo tu tiempo con el artículo, y enseñarme a analizar más allá de lo que parecen, en un primer vistazo, los resultados. Lorea, estadística de Cruces, gracias por tu conocimiento y habilidad con las gráficas. Gracias Ruth por ayudarme en el diseño de la Tesis, en “ponerla bonita”, siempre estás dispuesta a echar una mano con una sonrisa. Gracias a Saioa, una de las mejores investigadoras que conozco, por su solidaridad y empatía, siempre pendiente de su prima y de este trabajo, aunque sea desde la distancia.

Y, por último, gracias a todos los pacientes que han participado libremente para realizar esta Tesis. Agradezco su tiempo, y la disponibilidad de todos.

Por ellos trabajamos y por ellos investigamos, así avanzamos cada día.

“A veces le vencerá el desaliento. Es normal. Le decía que escribir es como correr. Por eso me paso el día mandándole a la calle: si tiene la fuerza moral para realizar carreras largas, bajo la lluvia, con frío, si tiene la fuerza de terminar, de poner en ello toda su fortaleza, todo su corazón y llegar hasta el final, entonces será capaz de escribir. No deje nunca que se lo impida el cansancio ni el miedo. Al contrario, utilícelos para avanzar.”

Jöel Dicker

***A mis padres,
a Álvaro
y a Íñigo.***

RESUMEN

Los pacientes con EPOC presentan una limitación al ejercicio principalmente debido a una disfunción ventilatoria, anormalidades en el intercambio gaseoso y por una disfunción muscular (tanto de los músculos respiratorios como periféricos). Las Pruebas de Esfuerzo Cardiopulmonar (PECP) son herramientas imprescindibles para la valoración de los sistemas implicados en el ejercicio, y en el caso del EPOC permiten un análisis integrado de la respuesta al esfuerzo. **Objetivo:** evaluar si las respuestas encontradas durante la realización de las pruebas de esfuerzo mediante pedaleo o caminar en pacientes con EPOC son diferentes. Analizar el desarrollo de atrapamiento aéreo y el cambio en la fuerza y en la fatiga muscular tras realizar distintos tipos de ejercicio. **Material y Métodos:** se han incluido pacientes con EPOC en grado moderado-severo, a los que se les ha realizado, una PECP en cicloergómetro, en tapiz rodante y un test de marcha de seis minutos. Se ha analizado previamente y al finalizar cada prueba: el grado de atrapamiento aéreo, mediante el cálculo de la capacidad inspiratoria; la fuerza muscular, mediante dinamometría y la fatiga muscular por técnica de twitch. Además, se han valorado las respuestas perceptivas a lo largo de cada prueba. **Resultados:** tras la realización de la PECP en tapiz, se observa un mayor desarrollo de atrapamiento aéreo y menor fatiga muscular que en el cicloergómetro. A nivel perceptual, los pacientes presentan mayor grado de disnea al finalizar la prueba en tapiz, mientras en el cicloergómetro, la limitación es por dolor en miembros inferiores. En el test de marcha se observan una respuesta fisiológica y perceptual similar que las encontradas en el tapiz, pero con menor intensidad (menor grado de disnea al finalizar la prueba y menor desarrollo de atrapamiento aéreo). **Conclusiones:** las respuestas perceptivas y fisiológicas en las PECP son diferentes en función del método empleado. La limitación en las PECP en pacientes con EPOC es específica del método con el que se realiza. La disnea a lo largo del esfuerzo en pacientes con EPOC es multifactorial y no sólo se puede explicar por el atrapamiento aéreo que se desarrolla durante el ejercicio de caminar.

ABSTRACT

Patients with COPD present a limitation to exercise mainly due to ventilatory dysfunction, abnormalities in gas exchange and muscle dysfunction (in respiratory and peripheral muscles). The Cardiopulmonary Exercise Tests (CPET) are essential tools for the assessment of the systems involved in the exercise, and in the case of COPD allows an integrated analysis of the response to the effort. **Objective:** to evaluate if the answers found during the performance of the exercise tests by cycling or walking in patients with COPD are different. Analyze the development of air trapping and the change in strength and muscle fatigue after performing different types of exercise. **Material and Methods:** patients with moderate to severe COPD have been included. The patients have done, in different stages of time, a CPET on a cycle ergometer, on a treadmill and a six-minute walking test. It has been previously analyzed and at the end of each test: the degree of air trapping, by calculating the inspiratory capacity; muscle strength, by dynamometry and muscle fatigue by twitch technique. In addition, the perceptual responses have been assessed throughout each test (Borg scale). **Results:** after performing the CPET on the treadmill, a greater development of air trapping and less muscle fatigue was observed than in the cycle ergometer. At the perceptual level, patients present a higher degree of dyspnea at the end of the treadmill test, while in the cycle ergometer, the limitation is due to lower limb pain. In the walking test a physiological and perceptual response similar to those found in the treadmill is observed, since they share the same type of exercise that is walking, but with less intensity (less degree of dyspnea at the end of the test and less development of dynamic hyperinsufflation). **Conclusions:** the perceptive and physiological responses in PECP are different depending on the method used. The limitation in PECP in patients with COPD is specific to the method with which it is performed. The dyspnea along the effort in patients with COPD is multifactorial and not only can be explained by the air trapping that develops during the exercise of walking.

ABREVIATURAS

- ATS: American Thoracic Society.
- BAV: bloqueo auriculo-ventricular.
- BiPAP: ventilación mecánica no invasiva.
- CAT: COPD Assesment Test.
- CEIC: Comité de Ética e Investigación Clínica.
- CF: clase funcional.
- CI: capacidad inspiratoria.
- CO₂: dióxido de carbono.
- CPT: capacidad pulmonar total.
- CRF: capacidad residual funcional.
- CVF: capacidad vital forzada.
- DLCO: capacidad de difusión de monóxido de carbono.
- ECG: electrocardiograma.
- EELV: volumen al final de la espiración.
- EPOC: Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica.
- EqCO₂: equivalente de dióxido de carbono.
- ERS: European Respiratory Society.
- ExtFVL: curva flujo volumen corriente en el ejercicio.
- FA: fibrilación auricular.
- FeCO₂: fracción de dióxido de carbono en aire expirado.
- FeO₂: fracción de oxígeno en aire expirado.
- FEV₁: volumen espiratorio forzado en el primer segundo.
- FiO₂: fracción de oxígeno en aire inspirado.
- FR: frecuencia respiratoria.
- FR: frecuencia respiratoria.
- HAP: hipertensión arterial pulmonar.
- HD: hiperinsuflación dinámica.
- HTA: hipertensión arterial.
- Hz: herzios.

- IA: índice acumulado (paquetes/año).
- IMC: índice de masa corporal.
- IQ: intervención quirúrgica.
- LFF: fatiga a bajas frecuencias.
- Lpm: latidos por minuto.
- MCV: máxima contracción voluntaria.
- MFVL: máxima curva flujo-volumen.
- mmHg: milímetros de mercurio.
- MVC-Q: contracción voluntaria máxima del cuádriceps.
- MVV: máxima ventilación voluntaria.
- O₂: oxígeno.
- PAD: presión arterial diastólica.
- PANI: presión arterial no invasiva.
- PaO₂: presión de oxígeno en sangre arterial.
- PAS: presión arterial sistólica.
- paCO₂: presión de dióxido de carbono en sangre arterial.
- PECP: prueba de esfuerzo cardiopulmonar.
- RER: cociente de intercambio respiratorio.
- RV: reserva ventilatoria.
- SA: sinoauricular.
- SatO₂: saturación de oxígeno.
- SEPAR: sociedad española de patología del aparato respiratorio.
- TM6M: test de marcha de seis minutos.
- TV: taquicardia ventricular.
- Tw: twitch.
- TwP: twitch potenciado.
- TwQ: twitch del cuádriceps.
- TwQp: twitch del cuádriceps potenciado.
- V: vatios.
- Vc: volumen corriente.
- VCO₂: consumo de dióxido de carbono.

- VE: ventilación.
- VO_2 : consumo de oxígeno.
- VR: volumen residual.
- VR: volumen residual.
- VRI: volumen de reserva inspiratorio.

INTRODUCCIÓN

1. Sistema cardiovascular y respiratorio: respuestas y limitaciones al ejercicio

En reposo, el músculo esquelético recibe menos del 20% del total del gasto cardiaco. Durante el esfuerzo este porcentaje aumenta hasta prácticamente el 80%. Aunque el gasto cardiaco aumenta de forma desproporcionada respecto a la proporción del VO_2 , (definido VO_2 como cantidad de oxígeno que se consume por unidad de tiempo) la redistribución del flujo desde áreas “inactivas” como los órganos viscerales hasta el músculo es necesaria para suplir esta elevada demanda (1). Por lo tanto, para que el músculo trabaje adecuadamente en condiciones de esfuerzo físico se requiere: en primer lugar, un aumento del volumen minuto cardiaco; segundo, aumentar la resistencia vascular de la piel y de órganos viscerales; y, por último, descender las resistencias vasculares en el músculo esquelético (2).

El aumento del volumen/minuto cardiaco durante el esfuerzo ocurre por un aumento del gasto cardiaco y viene regulado por una “orden central” que activa los centros cardiovasculares de la médula espinal en paralelo con la activación de las motoneuronas alfa (figura 1). El aumento de la frecuencia cardiaca que tiene lugar desde el ejercicio en grado moderado, tiene su origen en el sistema parasimpático (3). Conforme la intensidad del ejercicio aumenta, se puede comprobar una mayor estimulación del nodo sinoauricular (SA). Este nodo SA es estimulado por las catecolaminas que son secretadas por la glándula suprarrenal en respuesta a la activación parasimpática (4). Por otro lado, el volumen cardiaco aumenta desde fases iniciales del ejercicio hasta alcanzar una meseta (aproximadamente en el 40% del VO_2 máximo en sujetos sanos no entrenados). Este aumento del volumen cardiaco se produce por una combinación del aumento del retorno venoso y el efecto inotrópico por la estimulación simpática que tiene lugar en el propio músculo cardiaco (5).

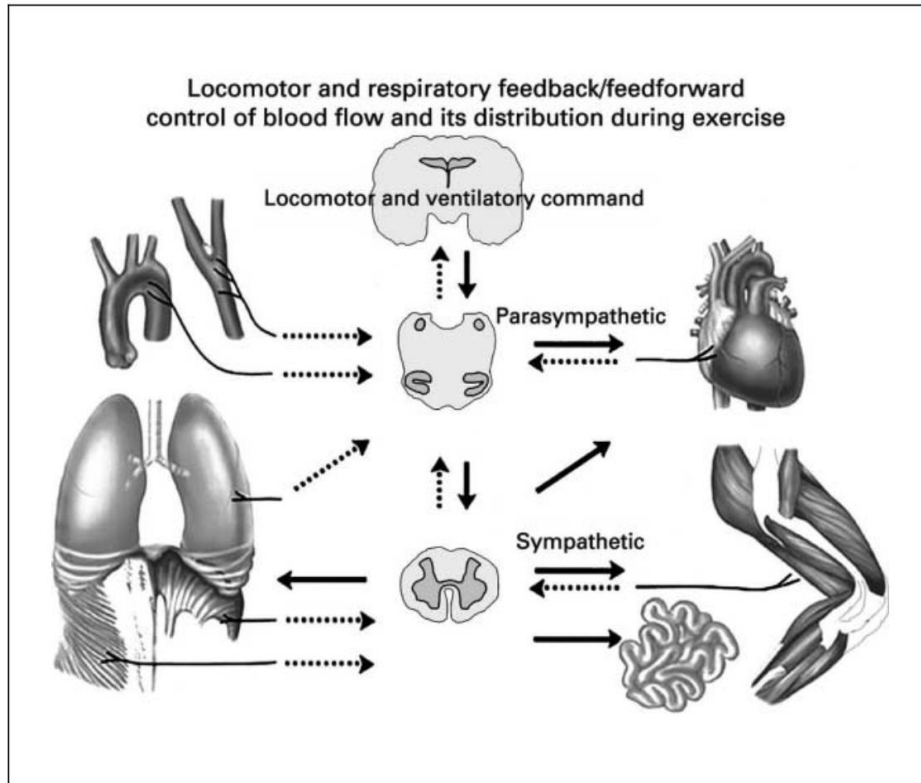


Figura 1. Esquema de la intervención del sistema locomotor y aparato respiratorio en la regulación del gasto cardíaco durante el ejercicio. El centro locomotor produce un efecto parasimpático hasta el nodo sinoauricular (SA) para controlar la frecuencia cardíaca. Los barorreceptores situados en la aorta y en la carótida permiten que la presión arterial y la frecuencia cardíaca se eleve progresivamente. Existen en el diafragma metaborreceptores que provocan una activación simpática a nivel muscular. *Adaptado de Weisman I. Clinical exercise testing. Vol. 32. Karger, 2002.*

A nivel cerebral, el flujo a este órgano se mantiene constante durante todo el ejercicio, incluso a pesar de aumentos de la presión arterial sistémica. Sin embargo, en ejercicios extenuantes, la hipocapnia, secundaria a la hiperventilación, puede provocar una vasoconstricción local cerebral (6).

Durante el ejercicio, el sistema respiratorio aumenta la ventilación alveolar para mantener el oxígeno (O_2) y el dióxido de carbono (CO_2) alveolar en valores similares a los de reposo. En intensidades máximas de esfuerzo, la ventilación alveolar aumenta primero, para que posteriormente, aumente el volumen corriente el cual por una parte reduce el espacio muerto y minimiza la resistencia de cada respiración (7). Además desciende el volumen de reserva

espiratorio lo que provoca un mayor reclutamiento de los músculos espiratorios, lo cual, resulta beneficioso ya que promueve la inspiración, alarga los músculos inspiratorios para que se encuentren en una mejor posición y mantiene los volúmenes pulmonares en la proporción adecuada en la curva flujo-volumen (8).

Por otro lado, durante el ejercicio existe una elevación del gradiente alveolo arterial que es el resultado de una anomalía en la relación ventilación perfusión que contribuye al desequilibrio en la difusión y/o al shunt extrapulmonar que se observa en ejercicios intensos (9). Esta combinación produce que en intensidades altas de esfuerzo se observe un aumento del gradiente en más del 50% del valor en reposo.

1.1 Causas de intolerancia al ejercicio

Las causas de limitación al ejercicio se clasifican en *centrales* y *periféricas* (10). El criterio clásico para definir la intolerancia al esfuerzo y clasificarla es el VO_2 ajustado al peso del paciente. Factores como el grado de acondicionamiento físico, edad y sexo pueden influir en el VO_2 pico e influyen también en la distancia obtenida en el test de marcha de seis minutos (11-13). En general, valores menores al 40% del predicho indican una severa limitación. Durante la realización de una Prueba de Esfuerzo Cardiopulmonar (PECP) se observan diferentes patrones de comportamiento que no son específicos de ninguna enfermedad pero que pueden orientar a una limitación de alguno de los sistemas implicados en el desarrollo de la actividad física. Para aquellos pacientes que presenten una intolerancia al esfuerzo sin causa objetivable en exploraciones previas como una espirometría o una ecografía cardiaca, la PECP representa una herramienta muy útil para identificar si la causa de la limitación al esfuerzo es debida a anomalías en el transporte de oxígeno, desentrenamiento o causas psicológicas (hiperventilación, ansiedad...). La respuesta encontrada durante la realización de la PECP puede no ser diagnóstica de una enfermedad concreta, pero junto con la evaluación clínica previa orienta a realizar un correcto diagnóstico (14-17). A continuación, se describen las causas de la intolerancia al ejercicio:

- **Anormal transporte de oxígeno:** bajo este término se engloban diferentes condiciones que tienen en común un bajo aprovechamiento de la cantidad de oxígeno durante el ejercicio. Estas situaciones se caracterizan por un descenso del $\dot{V}O_2$ pico y una frecuencia cardíaca reducida. En la mayoría de los casos el pulso de O_2 ($\dot{V}O_2/FC$) se encuentra igualmente descendido (18).
- **Limitación ventilatoria:** se evidencia cuando el cociente: ventilación entre máxima ventilación voluntaria (VE/MVV) es superior al 85%, particularmente si la compensación respiratoria de acidosis metabólica no es evidente. Es una limitación típica en enfermos respiratorios con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) o patología restrictiva pulmonar. Una baja reserva ventilatoria se puede observar en atletas maratonianos y personas ancianas entrenadas en los cuales el $\dot{V}O_2$ se encuentra por debajo del teórico para su edad (19-21).
- **Control ventilatorio anómalo:** es importante señalar en este punto que la respuesta ventilatoria al esfuerzo no puede determinarse mediante pruebas de reposo. La referencia apropiada para este hecho es la relación de la pendiente (*slope*) $VE-VCO_2$ y el equivalente de CO_2 ($EqCO_2$) que se define como el resultado del cociente VE/VCO_2 . El control ventilatorio anómalo durante el ejercicio se define como una alta (por hiperventilación) o baja (por hipoventilación) pendiente de la relación $VE-VCO_2$. El defecto puede ser primario o secundario. La *hiperventilación primaria* es una marcada hiperventilación en reposo con una compensación metabólica. Esta hiperventilación es mantenida durante el esfuerzo. Sin embargo, un aumento de la pendiente $VE-VCO_2$ puede reflejar un aumento del espacio muerto respecto al volumen corriente con una reducción de la $paCO_2$ (22). En algunos pacientes que presentan una broncoconstricción inducida por el ejercicio se puede observar este fenómeno de hiperventilación (23). Además, la hiperventilación durante el ejercicio en pacientes sin patología cardíaca previa, se ha relacionado con cambios en el electrocardiograma sugestivos de isquemia (24). La *hiperventilación secundaria* durante el ejercicio es el resultado de la estimulación de los receptores periféricos

(químico y mecanoreceptores) por la hipoxemia (25-27). La *hipoventilación primaria* se define como un anormal bajo aumento de la VE respecto a VCO_2 con retención de CO_2 en ausencia de una enfermedad pulmonar reconocida (28-30). La *hipoventilación secundaria* se observa en la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) (31) y en enfermedades neuromusculares (32).

- **Anormalidad en el intercambio gaseoso:** la eficiencia del intercambio gaseoso se valora por el gradiente alveolo arterial. El conocimiento de los cambios del mismo durante el ejercicio puede ser útil en la evaluación de la gravedad de enfermedades cardio-respiratorias. El comportamiento del gradiente durante el ejercicio no puede predecirse por la exploración funcional respiratoria durante el reposo, sino que debe medirse durante la actividad física. En condiciones de normalidad, la PaO_2 no desciende durante el ejercicio y el gradiente se encuentra por debajo de los 20-30 mmHg (33-34). Un gradiente mayor de 30 mmHg en el pico de ejercicio es considerado como anormal y suele ir acompañado de desaturación ($SatO_2 < 88\%$) (35-36).
- **Disfunción muscular metabólica:** existen varios lugares de la vía del metabolismo muscular que pueden encontrarse alterados y como consecuencia presentar una incapacidad para el ejercicio. Una de las vías más frecuentemente afectada es la que implica a la respiración mitocondrial. En términos generales, es similar a las condiciones que se producían en las alteraciones del transporte de oxígeno. En ausencia de cardiopatía, anemia o carboxihemoglobinemia, la afectación miopática debe estar presente en el diagnóstico diferencial. Sin embargo, algunas formas de miopatía, así como un desentrenamiento físico son difíciles de diferenciar con la enfermedad cardiovascular. Del mismo modo que estos últimos, pacientes con afectación muscular pueden presentar dolor muscular durante o tras un ejercicio en grado moderado-alto (37).
- **Desentrenamiento:** los pacientes con vida sedentaria refieren intolerancia al esfuerzo en muchas ocasiones. Al menos que el sedentarismo sea muy

marcado, en estos sujetos el VO_2 pico es normal o en el límite bajo de la normalidad.

- **Excesiva percepción de síntomas:** en algunos individuos con intolerancia al ejercicio el único hallazgo es una desproporcionada o exagerada percepción de síntomas sin ninguna evidente anormalidad fisiológica (38). Este hecho constituye un problema en la práctica clínica que generalmente requiere más explicaciones. En este punto la PECP es de gran utilidad ya que puede descartar enfermedades cardio-respiratorias significativas. Es raro que sujetos sanos, o incluso pacientes con EPOC puntúen en la escala de Borg durante la realización de la PECP más de 7/10 puntos, especialmente en el pico de esfuerzo (39), a pesar de que en pacientes con enfermedades crónicas los cocientes síntomas/ VO_2 y síntomas/VE pueden estar aumentados (40).
- **Pobre esfuerzo:** es compatible cuando se detiene la prueba por parte del paciente con un bajo VO_2 pico, elevada reserva cardiaca y ventilatoria. El umbral anaeróbico no se consigue y el patrón respiratorio suele ser irregular con fluctuaciones erráticas. Todos estos condicionantes implican un pobre esfuerzo.

2. Prueba de Esfuerzo Cardiopulmonar

La Prueba de Esfuerzo Cardiopulmonar (PECP) permite el análisis integrado de la respuesta al ejercicio y evalúa la reserva funcional de los sistemas implicados en el mismo (cardiovascular, pulmonar, esquelético, hematopoyético y neuropsicológico). Así mismo, valora el grado de limitación de la tolerancia al ejercicio (41).

El interés actual por las PECP viene determinado por la conjunción de diversos factores: aplicabilidad en la clínica habitual, su no invasividad, y que aporta una información valiosa que no puede obtenerse a partir de otras pruebas respiratorias. Por otro lado, permite evaluar la respuesta máxima y

sub-máxima al ejercicio, aportando al clínico una información relevante sobre la capacidad de esfuerzo del paciente. La utilización de la PECP en la práctica clínica habitual se está implementado en numerosos centros sanitarios, y más especialmente en servicios de Neumología, ya que conocemos que una función pulmonar y cardiaca en reposo no predice la capacidad al esfuerzo, y el estado de salud en la población, se correlaciona con una adecuada capacidad de ejercicio (42).

La valoración de la respuesta del intercambio gaseoso durante el ejercicio puede indicar qué órgano o sistema se encuentra alterado. La PECP no sólo puede diferenciar entre patologías de origen cardiovascular o pulmonar sino que puede diferenciar entre diferentes enfermedades cardiovasculares como fallo cardíaco crónico, patología vascular, coronariopatía (43). La disfunción orgánica que limita el ejercicio generalmente se puede detectar por una anomalía en la relación entre la respiración externa (pulmonar) y la respiración celular tal y como se observa en la figura 2. Los engranajes de dicha figura representan la interdependencia funcional de los componentes fisiológicos del sistema. La elevada demanda de O_2 proveniente del músculo durante el ejercicio tiene su origen en primer lugar, del aumento de la extracción de O_2 de la sangre que alimenta estos músculos; segundo, de la dilatación de la vasculatura para aumentar el aporte sanguíneo también a nivel pulmonar con el consiguiente aumento del volumen por cada latido cardíaco; y, por último, del aumento de la ventilación.

A pesar de que los engranajes de esta figura (figura 2) tienen el mismo tamaño no todos los componentes son similares. Por ejemplo, para una misma intensidad de ejercicio, el aumento del gasto cardíaco es menor que la demanda metabólica. Esto implica un aumento de la extracción del O_2 y eliminación del CO_2 por parte del músculo. Por el contrario, en intensidades moderadas de ejercicio la ventilación por minuto aumenta de forma paralela a la producción de CO_2 . El desarrollo de acidosis metabólica en intensidades severas de ejercicio acelera la ventilación para compensar respiratoriamente la acidosis metabólica.

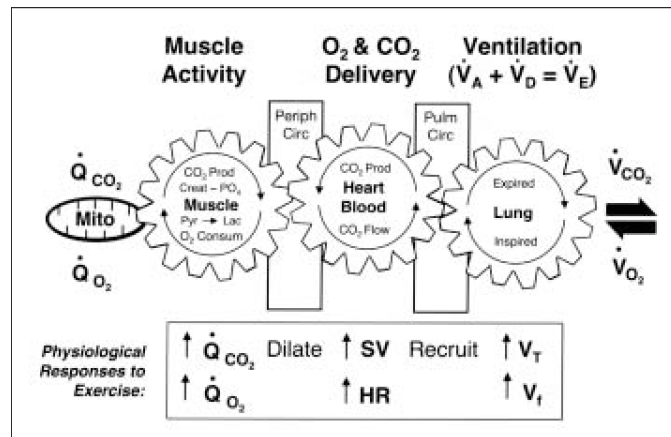


Figura 2. Mecanismos de transporte de gases de respiración celular (interna) a respiración pulmonar (externa). Adaptado de Wasserman K. *Principles of Exercise Testing and Interpretation*, ed 3. Philadelphia, Lippincott-Williams & Wilkins, 1999.

Las PECP son pruebas que integran toda esta relación identificando la causa de la disfunción al ejercicio. La PECP con el analizador de gases, registro de electrocardiograma, presión arterial y medidas de espirometría puede detectar en fases precoces enfermedades respiratorias, cardíacas y musculares reduciendo incluso los costes económicos que supone la realización de numerosas pruebas complementarias y visitas médicas (44).

A continuación, se desarrollan diferentes aspectos de las PECP para una mejor comprensión de las mismas. Se revisarán aspectos teóricos básicos y otros conceptos más avanzados (punto 3 y 4 de este apartado de *Introducción*) dado que esta Tesis basa su fundamento en las respuestas encontradas durante la realización de diversas PECP y su utilidad en la valoración del paciente con Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC).

2.1 Utilidad de la PECP en el diagnóstico y evaluación funcional en el ejercicio: indicaciones y contraindicaciones

En la práctica clínica habitual, la PECP es considerada cuando, una vez realizados los estudios complementarios pertinentes en reposo, persisten preguntas específicas sin contestar. Por lo tanto, la PECP tiene cabida en todas las fases de una decisión clínica: en el diagnóstico, para la valoración pronóstica y de severidad de una enfermedad así como en la respuesta al tratamiento (41).

Si nos centramos en el paciente afecto de alguna enfermedad respiratoria las **principales indicaciones de la PECP** son:

- **Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC)** (45-50). El objetivo de la PECP es conocer la determinación objetiva de la capacidad de ejercicio (VO_2 pico) y valoración de la limitación al esfuerzo. La PECP puede poner de relevancia otras comorbilidades no conocidas y que influyen de forma significativa en la capacidad de esfuerzo del paciente con EPOC, es el caso de un paciente con una cardiopatía no conocida. Permite valorar si la hipoxemia contribuye a la limitación al esfuerzo para prescribir con más precisión, el oxígeno suplementario requerido por el paciente. Además, evalúa el impacto de intervenciones terapéuticas como fármacos broncodilatadores, programas de rehabilitación, valoración de reducción de volumen o tras cirugía de resección pulmonar.
- **Enfermedades Pulmonares Intersticiales Difusas.** En esta patología la PECP es de especial relevancia para detectar de forma precoz anomalías en el intercambio gaseoso, por lo que es una prueba sensible para valoración de la afectación en fases iniciales de la enfermedad (51). Puede servir para monitorizar la respuesta a las intervenciones terapéuticas o para valoración de la progresión de la enfermedad (junto con parámetros clínicos, radiológicos y de función pulmonar en reposo).

- **Enfermedad vascular pulmonar.** En enfermedades como la Hipertensión Arterial Pulmonar (HAP) el consumo máximo de oxígeno (VO_2 máx) es un índice de severidad de la enfermedad y marcador pronóstico. En la guía europea de Hipertensión Pulmonar (52) se posiciona la PECP como una exploración recomendada al inicio del diagnóstico (figura 3) y con periodicidad de 6 meses para valoración del curso clínico de la enfermedad. Además, se recomienda tras un cambio clínico o para valoración de tratamiento específico.

Determinants of prognosis ^a (estimated 1-year mortality)	Low risk <5%	Intermediate risk 5–10%	High risk >10%
Clinical signs of right heart failure	Absent	Absent	Present
Progression of symptoms	No	Slow	Rapid
Syncope	No	Occasional syncope ^b	Repeated syncope ^c
WHO functional class	I, II	III	IV
6MWD	>440 m	165–440 m	<165 m
Cardiopulmonary exercise testing	Peak VO_2 >15 ml/min/kg (>65% pred.) VE/ VO_2 slope <36	Peak VO_2 11–15 ml/min/kg (35–65% pred.) VE/ VO_2 slope 36–44.9	Peak VO_2 <11 ml/min/kg (<35% pred.) VE/ VO_2 slope ≥45
NT-proBNP plasma levels	BNP <50 ng/l NT-proBNP <300 ng/ml	BNP 50–300 ng/l NT-proBNP 300–1400 ng/l	BNP >300 ng/l NT-proBNP >1400 ng/l
Imaging (echocardiography, CMR imaging)	RA area <18 cm ² No pericardial effusion	RA area 18–26 cm ² No or minimal, pericardial effusion	RA area >26 cm ² Pericardial effusion
Haemodynamics	RAP <8 mmHg CI ≥2.5 l/min/m ² SvO ₂ >65%	RAP 8–14 mmHg CI 2.0–2.4 l/min/m ² SvO ₂ 60–65%	RAP >14 mmHg CI <2.0 l/min/m ² SvO ₂ <60%

Figura 3. Estratificación del riesgo en la Hipertensión Arterial Pulmonar. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. Eur Respir J 2015; 37: 67-119.

- **Broncoespasmo inducido por ejercicio.** La PECP es pieza fundamental en su diagnóstico, especialmente ya que los protocolos utilizados optimizan el análisis de los síntomas y monitorizan la gravedad y la respuesta al tratamiento broncodilatador (espirometrías seriadas antes y después del esfuerzo) (53-55). La broncoprovocación con el ejercicio es positiva en el 70-80% de los pacientes con clínica de asma.
- **Evaluación preoperatoria de resección pulmonar en pacientes con cáncer de pulmón.** Aquellos pacientes con diagnóstico de EPOC y cáncer de pulmón que son susceptibles de intervención quirúrgica, previamente a

la realización de la cirugía propuesta se debe individualizar el riesgo quirúrgico con una espirometría basal y broncodilatada y realización de capacidad de difusión de monóxido de carbono (DLCO), precisando en función de los resultados obtenidos ampliar el estudio con una PECP (56) tal y como se muestra en la figura 4.

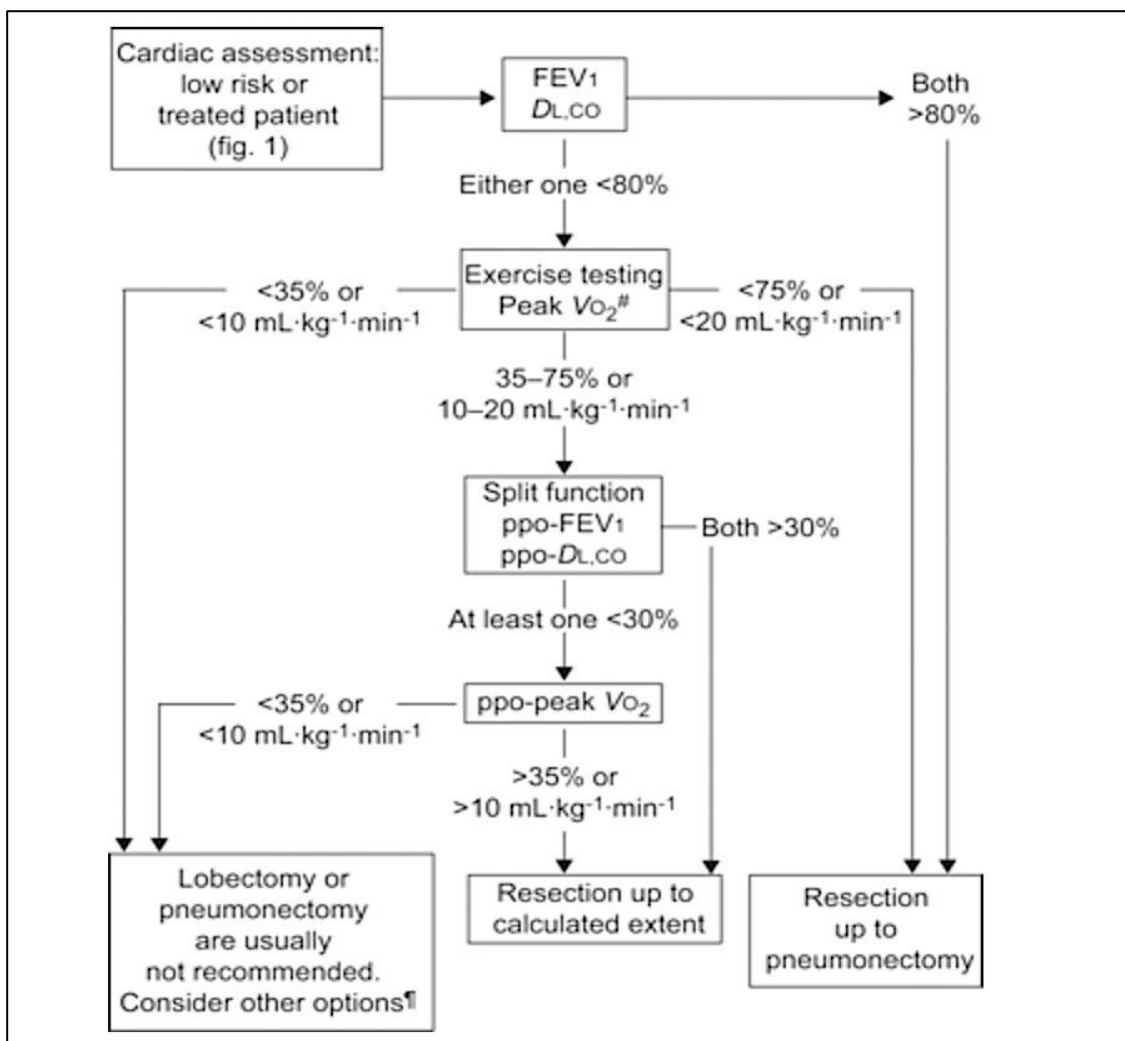


Figura 4. Algoritmo para el asesoramiento de la reserva cardiopulmonar previamente a la cirugía de resección pulmonar en pacientes con cáncer de pulmón. *Recommendations on the use of exercise testing in clinical practice. Eur Respir J. 2007; 29: 185-209.*

- **Prescripción de rehabilitación respiratoria.** La PECP es fundamental en la valoración inicial del paciente, en la planificación del programa más adecuado y en la evaluación de resultados (41). La PECP ha sustituido en este ámbito al clásico test de marcha de seis minutos (TM6M). Un aspecto

todavía polémico y en el que se requieren más estudios es el tipo de protocolo utilizado para esta valoración (a carga constante o incremental) (57-58).

- **Valoración de fármacos broncodilatadores.** Actualmente muchos fármacos broncodilatadores son evaluados mediante la realización de una PECP para la valoración de cambios en la disnea. Ya en el año 1999 O'Donnell y cols. (59) evaluaron a 29 pacientes con diagnóstico de EPOC y analizaron el grado de disnea tras la nebulización de 500 microgramos de bromuro de ipatropio vs placebo, observando que el grupo intervención mejoraba la sensación de disnea durante un test de ejercicio de endurance. En la actualidad la mayoría de los ensayos clínicos de los nuevos fármacos broncodilatadores realizan en sus estudios alguna modalidad de PECP (60).

Las **contraindicaciones absolutas** para realizar una PECP según el manual de procedimientos de la *Sociedad Española de Patología del Aparato Respiratorio (SEPAR)* (61): infarto agudo de miocardio reciente, alteraciones del ECG sugestivas de cardiopatía isquémica aguda, angina inestable, arritmias cardíacas no controladas, bloqueo aurículo-ventricular de 3º grado, estenosis aortica grave, pericarditis o miocarditis aguda, insuficiencia cardiaca aguda o edema de pulmón, hipertensión arterial no controlada (PAS>250 mmHg y/o PAD>120 mmHg), asma no controlada, insuficiencia respiratoria (saturación <85% respirando aire ambiente), asma no controlada, tromboembolia pulmonar reciente, anomalías graves de los electrolitos, enfermedad febril aguda, enfermedad metabólica no controlada, tuberculosis activa, psicosis grave, enfermedades transmisibles (si el sistema no permite la desinfección de alto nivel).

La PECP supervisada se considera una prueba relativamente segura. Presenta un índice de complicaciones graves en torno a 1/10000 pruebas y una mortalidad de aproximadamente 2/100000 pruebas en pacientes en los que no hay antecedentes de cardiopatía isquémica ni enfermedad valvular

cardíaca. Es una prueba que debe ser manejada por personal cualificado tanto para su realización/supervisión y para la interpretación.

Se han definido unos criterios para finalizar la prueba de forma temprana a pesar de que la prueba no se considere máxima (62-64) (tabla 1):

Tabla 1. Criterios para finalizar de forma precoz la PECP

1	Observación y juicio clínico
2	Angina moderada-severa
3	Descenso/aumento del segmento ST > 2 mm
4	Arritmia maligna: BAV completo, TV, FA con respuesta rápida
5	HTA severa (PAS>260 mmHg, PAD>115-120 mmHg)
6	Caída en la PAS acompañado de síntomas clínicos de hipotensión
7	Sibilancias autoescuchadas
8	Disnea severa
9	Vértigo, ataxia, problema visual, mareo o confusión
10	Manifestación verbal o física de fatiga intensa
11	Signos de pobre perfusión periférica (palidez, cianosis)
12	Dolor en extremidades inferiores o claudicación

BAV: bloqueo auriculo ventricular; TV: taquicardia ventricular; FA: fibrilación auricular; HTA: hipertensión arterial; PAS: presión arterial sistémica; PAD: presión arterial diastólica.

3. Modalidades de la prueba de esfuerzo en la práctica clínica

La utilización de las Pruebas de Esfuerzo es una práctica habitual ya que pueden responder preguntas que las pruebas en reposo no consiguen aclarar (65-69). Existen diferentes pruebas de esfuerzo diseñada cada una de ellas para contestar y evaluar diferentes preguntas clínicas. Algunas aportan una información básica y grosera, son sencillas en su ejecución y en su interpretación. Por el contrario, otras pruebas precisan de personal cualificado en su realización e interpretación ya que aportan una gran cantidad de información, porque analizan todos los sistemas implicados en el esfuerzo, siendo pruebas complicadas en su interpretación.

En función de los requerimientos necesarios para llevarlas a cabo, las pruebas de esfuerzo se dividen en:

- Test de campo
 - Prueba de escaleras
 - Test de marcha de seis minutos
 - Shuttle test o prueba de lanzadera
- Test de laboratorio: ergoespirometría (PECP)

Los *test de campo* son pruebas sencillas que no precisan de un entorno hospitalario para su realización, a diferencia de los *test de laboratorio* que son pruebas más complejas, de elevado coste y que precisan de personal cualificado para su realización e interpretación.

La selección de la prueba a realizar debe fundamentarse en el problema clínico a analizar, la accesibilidad de la prueba en el medio y el coste-efectividad de la misma. En la tabla 2 quedan reflejadas las diferentes pruebas de esfuerzo y las características generales de cada una de ellas.

Tabla 2. Modalidades de pruebas de esfuerzo

Tipo de PECP	Requerimiento técnico	Intensidad	Evaluación	Estandarización	Reproducibilidad	Coste
Escaleras	0	Sub máx/ Máx	Riesgo post IQ	0	0	0
TM6M	+	Sub máx/ Máx	CF	++	++	\$
Shuttle	++	Máx	CF	+++	++	\$
Ergoespirometría (PECP)	++++	Máx	CF/ función global del sistema	++	+++	\$\$\$\$

TM6M: test de marcha 6 minutos; PECP: prueba de esfuerzo cardiopulmonar; IQ: intervención quirúrgica; CF: capacidad funcional

A continuación, se describen las características generales y el equipamiento necesario de los **test de campo**, ya que los test de laboratorio son analizados, dada su complejidad, en los apartados siguientes de este punto de la Introducción.

- Prueba de escaleras

Es el test más sencillo de todos sin apenas coste económico ni equipamiento sofisticado. Históricamente los cirujanos lo utilizaban previamente a la intervención quirúrgica para predecir el riesgo postoperatorio. Esta prueba impone un progresivo estrés en el sistema cardio respiratorio y músculo esquelético aportando información sobre la capacidad funcional. No es una prueba estandarizada ya que no existe un consenso de cómo realizar el test. En esencia la prueba consiste en animar al paciente a subir escaleras hasta observar una limitación por disnea, fatiga, dolor de piernas, dolor torácico o

mareo (70-71). Otras medidas opcionales incluyen el tiempo en realizar el test y la medida de pulsioximetría, así como la escala de disnea (72). Sin embargo, estos valores no son utilizados en la interpretación del test. La mayoría de informes reflejan el número de escaleras o de pisos alcanzados, pero la altura del escalón y que el número de escaleras de cada piso puede ser diferente en cada centro sanitario, hacen que este test tenga un valor limitado. Algún estudio (73) ha calculado el VO_2 durante el test de escaleras, incluso se ha comparado con el VO_2 alcanzado en la cicloergometría (74), siendo mayor en el test de escaleras.

- Test de marcha de seis minutos (TM6M)

Es el test más común y ampliamente utilizado debido a que no requiere equipamiento técnico avanzado ni personal técnico experto para su realización. Informa sobre la capacidad funcional y la tolerancia al ejercicio, además caminar es un ejercicio familiar para la población general (75).

Balke (76) desarrolló un test simple que evaluaba la capacidad funcional tras 15 minutos de esfuerzo. Años más tarde, Cooper (77) utilizó un test de caminar pero de 12 minutos para evaluar la capacidad de esfuerzo en sujetos sanos. Este test fue adaptado a pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva (78), pero los pacientes tras 12 minutos de caminata finalizaban exhaustos por lo que Butland y cols. (79) redujeron el tiempo a 6 minutos, siendo descrito el test tal y como lo conocemos en la actualidad.

El TM6M consiste en calcular la máxima distancia recorrida por el paciente en un pasillo de 30 metros durante 6 minutos (figura 5).

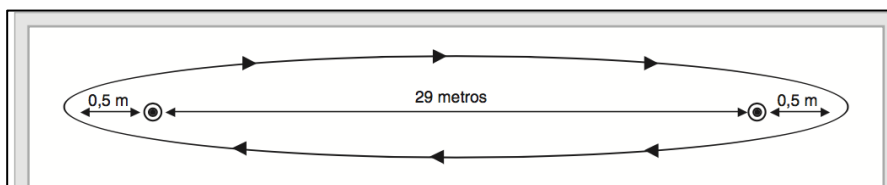


Figura 5. Recorrido del test de marcha de 6 minutos (TM6M). Los conos que indican el cambio de sentido están colocados a una distancia de 0,5 metros de los extremos del perímetro de marcha para permitir el giro del paciente.

Para realizar el TM6M (61) se debe contar con un pulsioxímetro, cronómetro, dos conos para marcar los extremos del recorrido y la escala de Borg escrita. Para obtener una buena fiabilidad y reproducibilidad de la prueba se precisa la realización de 2 pruebas para disminuir los sesgos producidos por el efecto de aprendizaje. El paciente debe ir en compañía del examinador. En condiciones basales se toman los signos vitales (frecuencia cardiaca, tensión arterial y saturación de oxígeno en reposo) y se registra el grado de disnea y de fatiga en las extremidades inferiores según la escala de Borg modificada. Es una prueba incentivada, ya que el examinador cada minuto anima al paciente a continuar y le informa del tiempo que le queda para finalizar la prueba. Una vez que ha terminado la prueba, el examinador vuelve a registrar las mismas variables que en reposo, además de contabilizar en número de metros alcanzados. Se considera una prueba submáxima de esfuerzo, aunque hay autores como Casas (80) que demuestran que los pacientes durante la realización del test de marcha alcanzan valores máximos de consumo de oxígeno, ventilación, intercambio respiratorio, frecuencia cardiaca y disnea, similares a los obtenidos en el test de lanzadera.

Para la interpretación de los resultados se escogerá la mejor de las dos, es decir la prueba en la cual el paciente ha caminado mayor distancia. Para la interpretación de los resultados existen varias ecuaciones de referencia para calcular los valores de normalidad. Sin embargo, hay que tener en cuenta que algunos estudios han detectado una variabilidad de hasta el 30% en función de la ecuación escogida.

- Shuttle test o prueba de lanzadera

El objetivo de este test es alcanzar la mayor distancia recorrida y el nivel de velocidad de marcha más elevado posible, manteniendo el ritmo marcado por las pautas de la señal acústica de la prueba (pitido). Esta prueba se encuentra bien estandarizada y es altamente reproducible, incluso comparable a las pruebas de laboratorio, a pesar de que en la actualidad no existen ecuaciones de referencia (81-83). Es considerada como una prueba máxima y tiene una buena sensibilidad a cambios pre y post-tratamiento.

La prueba se lleva a cabo recorriendo de ida y vuelta un tramo de pasillo de 10 metros de longitud delimitado por conos. Durante la prueba el examinador anota el número de vueltas completadas por nivel. El test finaliza cuando el paciente decide que no puede seguir caminando a la velocidad marcada, cuando no alcance, por 2 veces consecutivas, el cono en el momento marcado por el pitido o cuando los parámetros vitales alcancen valores de riesgo (61). Las variables analizadas son las mismas que en el TM6M: saturación de oxígeno, frecuencia cardíaca, presión arterial, grado de disnea y molestia en extremidades inferiores mediante la escala de Borg.

Los inconvenientes son que no aporta información adicional a la prueba de esfuerzo incremental, no se encuentra disponibles valores de normalidad, se requiere un reproductor de sonido, es discriminativa a velocidades de marcha elevadas y es necesaria una motivación elevada, sobre todo a niveles de velocidad altos (84).

3.1 Equipamiento de la ergoespirometría

La ergoespirometría o prueba de esfuerzo cardiopulmonar (PECP) es la más completa de todos los test de ejercicio. Tiene la capacidad de medir el consumo de oxígeno, la producción de dióxido de carbono y la ventilación por minuto, entre otras variables. Además, se monitoriza la señal de electrocardiograma en 12 derivaciones, presión arterial no invasiva (PANI) y la saturación de oxígeno durante el ejercicio realizado en un cicloergómetro o en tapiz rodante. La correcta interpretación de la prueba depende de la exactitud de la recogida de los datos y el cuidadoso análisis de los mismos.

En la figura 6 se muestra los analizadores y las medidas correspondientes de un equipo de ergoespirometría.

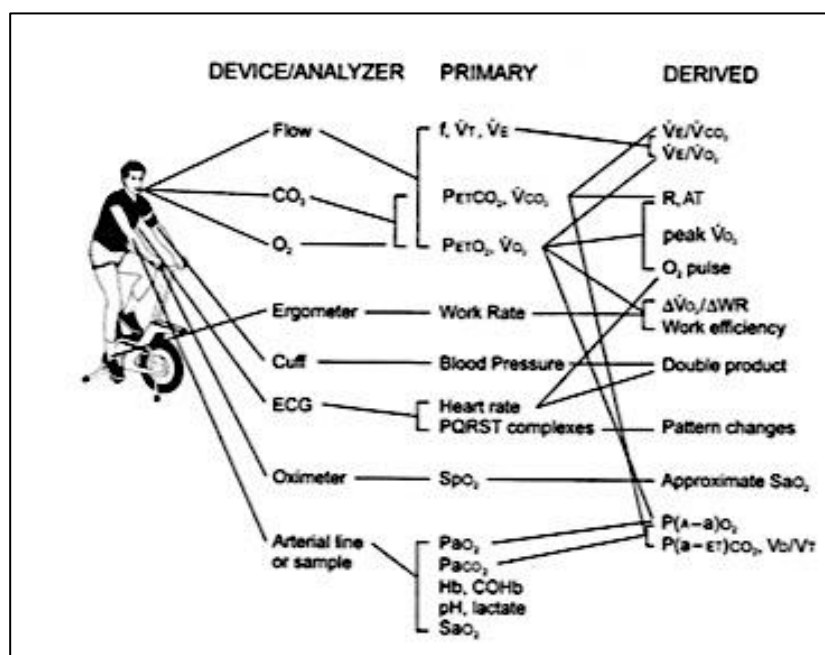


Figura 6. Dispositivos y analizadores utilizados para calcular las variables determinadas durante el desarrollo de una PECP. *Adaptado de Wasserman K. Principles of Exercise Testing and Interpretation, ed 3. Philadelphia, Lippincott-Williams & Wilkins, 1999.*

Básicamente el equipo de medición de la PECP consiste en un ordenador que permite la captación (con una frecuencia de muestreo de 50 a 100 Hz) de diferentes señales biológicas, la realización de cálculos con las mismas para derivar las variables de interés y el almacenamiento tanto de las señales (para permitir su posterior verificación y realización de nuevos cálculos), como de las variables calculadas; asimismo, el ordenador debe disponer del *software* adecuado para la elaboración del informe final, que debe combinar aspectos gráficos y de texto (41). En la figura 7 se describen las características esenciales de un equipo de medición de PECP.

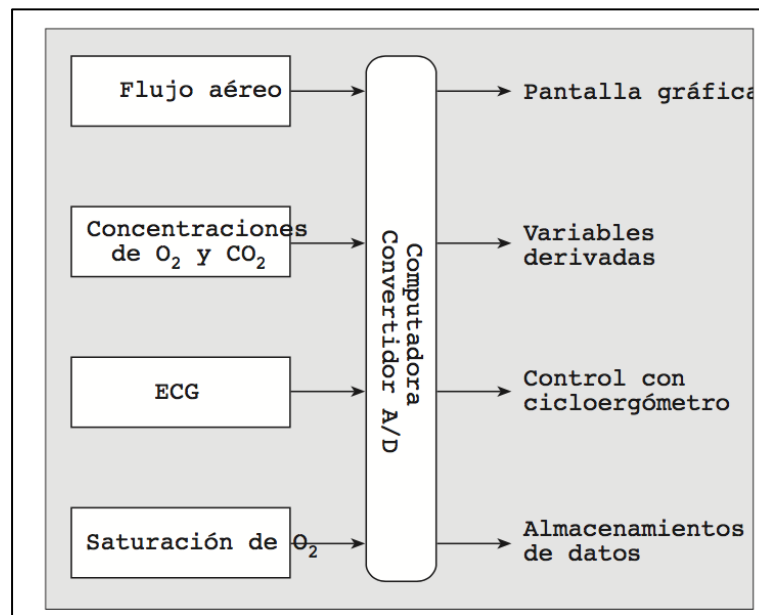


Figura 7. Diagrama de un sistema computerizado de PECP. *Normativa SEPAR: pruebas de ejercicio cardiopulmonar. Arch Bronconeumol 2001; 37: 247-268.*

Las señales biológicas que se captan de forma analógica son: a) medidor de flujo o volumen; b) analizadores de gases; c) ECG; d) carga del ergómetro, y, e) pulsioximetría. Los resultados de las mediciones de presión arterial sanguínea y, eventualmente, del análisis de sangre arterial (PaO₂, PaCO₂ y pH) se incorporarán al informe final, después de introducirlos de forma manual en el ordenador.

A continuación, se describen las características del equipamiento necesario para llevar a cabo la PECP (41, 42):

- **Medición del intercambio de gases:** el análisis de la respuesta del O₂ y del CO₂ espirados durante el ejercicio constituye un aspecto central para el cálculo del consumo de oxígeno VO₂ y de la producción de dióxido de carbono (VCO₂), y por ende para la interpretación de la PECP. Por tanto, la metodología utilizada para la medición del intercambio de gases respiratorios es muy importante. La técnica más simple de medición de la FeO₂ y FeCO₂ es a través de la colección de muestras de gas espirado

mezclado en una bolsa meteorológica. Conociendo la F_{iO_2} (0,21), la medición de la F_{eO_2} y F_{eCO_2} , así como del volumen ventilado en un determinado período de tiempo, permite el cálculo del $\dot{V}O_2$ y el $\dot{V}CO_2$ siguiendo las fórmulas estándares. Este método de muestreo del gas espirado y de cálculo de la VE puede proporcionar una gran exactitud de cálculo de los valores del $\dot{V}O_2$ y el $\dot{V}CO_2$, pero resulta inadecuado para la realización de protocolos de ejercicio con incrementos rápidos de la carga debido a las rápidas variaciones temporales que experimentan las variables de interés. En la actualidad, la colección de muestras de gas espirado en bolsas meteorológicas se utiliza únicamente como técnica de validación.

La medición de la VE y el muestreo de gas espirado de una caja de mezclas de aproximadamente 6 litros de volumen permite la monitorización continua del $\dot{V}O_2$ y del $\dot{V}CO_2$. Este método presenta ventajas sobre el descrito anteriormente y resulta adecuado para las mediciones efectuadas en estado estacionario e incluso en protocolos de tipo incremental en la clínica, si la caja de mezclas tiene un diseño correcto. Sin embargo, este método presenta claras limitaciones para el análisis detallado del perfil de la respuesta de los gases respiratorios durante protocolos incrementales y en la evaluación de la cinética del O_2 en protocolos efectuados a una carga submáxima constante. La posibilidad del tratamiento de las señales biológicas con ordenador permitió el cálculo del volumen espirado y del $\dot{V}O_2$ y el $\dot{V}CO_2$ para cada respiración (*técnica de respiración a respiración*) (85-89). Los detalles de esta técnica de cálculo han sido ampliamente referidos en la bibliografía y en la actualidad, este método puede considerarse como estándar para la utilización clínica (90-92).

- **Medición de volumen del aire espirado o flujo:** existe una gran variedad de transductores potencialmente utilizables. Un aspecto esencial es que el tipo de transductor escogido debe cumplir de forma estricta los estándares de calidad de medición establecidos por la ERS y la ATS (42, 56). Son de utilización común los siguientes:

- **1. Neumotacógrafos.** Miden la diferencia de presión a través de la resistencia al flujo que ofrece una malla. El flujo de características laminares es proporcional al descenso de presión a través de la malla.
- **2. Medidor de flujo Pitot.** Mide la diferencia de presión entre orificios que reciben el flujo de forma frontal y otros situados perpendicularmente respecto a la dirección del flujo aéreo. En este caso la diferencia de presión es proporcional al cuadrado del flujo (93).
- **3. Medidor de flujo de masa.** El principio de medición consiste en el análisis de la diferencia de temperatura entre dos filamentos metálicos colocados en la dirección del flujo. En realidad, la señal generada es proporcional al número de moléculas por unidad de tiempo que circulan a través del sensor.
- **4. Turbina.** Un lector de impulsos luminosos está colocado en la corriente de flujo, contándose el número de interrupciones del destello de luz como impulsos que son calculados por un sistema computarizado. La señal generada requiere correcciones, que pueden efectuarse por medio del ordenador, para evitar la infravaloración o sobrevaloración del volumen respirado (debido a la inercia), al inicio y al final de cada respiración, respectivamente.
- **Analizador de gases:** los mejores equipos de medición son los espectrómetros de masa por su linealidad, exactitud, precisión, alta estabilidad y rapidez de respuesta. Se suelen configurar para “ignorar” la presión de vapor de agua y, por tanto, proporcionar concentraciones de gas en condiciones de p_{H_2O} igual a 0 mmHg. El principal problema de este tipo de equipos es su alto coste económico. Los requerimientos de los analizadores son la estabilidad y la rapidez en la respuesta. La respuesta dinámica de los analizadores tiene dos componentes: el retraso en el transporte (tiempo requerido para que el gas llegue desde el lugar de muestreo al analizador) y la respuesta del análisis (la cinética de la respuesta al cambio en la composición del gas introducido en el analizador). Ambos retrasos deben tenerse en cuenta para el cálculo del retraso de la

señal. La mayoría de equipos de uso comercial utilizan medidores de O_2 y CO_2 que suelen cumplir de forma correcta los requisitos necesarios para la realización de PECP. Los más comunes son los analizadores de absorción de luz infrarroja para la medición del CO_2 y los analizadores paramagnéticos y electroquímicos (con célula de óxido de zirconio) para la medición del O_2 . Cuando se utiliza este tipo de analizadores, el tratamiento de la presión de vapor de agua se soluciona utilizando un tubo de muestreo fabricado con el polímero nafión (94). Dicho polímero contiene grupos sulfidrilos que absorben el vapor de agua sin retrasar el análisis de las señales de O_2 y CO_2 .

- **Registro electrocardiográfico y de presión arterial:** el método más fiable de obtención de la frecuencia cardíaca se obtiene del registro de electrocardiografía de 12 derivaciones. Los artefactos por los movimientos deben ser minimizados por una adecuada preparación de la piel y la utilización de electrodos adecuados. Las derivaciones a monitorizar en la PECP son 12 para detectar de forma óptima isquemia miocárdica o arritmias durante la realización de la prueba. La monitorización de la presión arterial se suele realizar de forma no invasiva (PANI) mediante un manguito colocado en el antebrazo del paciente durante toda la prueba.
- **Pulsioximetría:** aporta el valor de saturación de oxígeno durante toda la prueba. Generalmente se coloca en el lóbulo de la oreja o como una pinza en el dedo. Es el resultado de la curva de disociación de la hemoglobina, siendo relativamente poco sensible por lo que en algunos centros se obtiene el valor de oxígeno arterial mediante realización de gasometría arterial o canalización de la arteria. La exactitud del pulsioxímetro comparado con la muestra de sangre arterial es generalmente aceptable siempre y cuando la señal de pulso obtenida sea buena y la señal se encuentre por encima de 88% (95).
- **Ergómetros:** los tipos de ergómetro comúnmente empleados para la realización de PECP son el tapiz rodante y el cicloergómetro. En la tabla 3 se comparan las principales características entre ambos.

Tabla 3. Comparación entre los distintos ergómetros utilizados para realizar la PECP

	CICLOERGÓMETRO	TAPIZ RODANTE
VO ₂ máx	Bajo	Alto
Fatiga muscular	Limitante	Menos limitante
Cuantificación carga trabajo	Sí	Estimada
Gasometría arterial	Fácil	Difícil
Artefactos y ruido	Escasos	Abundantes
Seguridad	Segura	Menos segura
Más apropiado para	Pacientes	Sujetos sanos activos

El **tapiz rodante** proporciona incrementos progresivos de carga mediante la combinación de aumentos de velocidad y del incremento del grado de inclinación del tapiz rodante. El consumo pico de oxígeno obtenido en el tapiz rodante es entre un 5 y el 10% más alto que el obtenido con el cicloergómetro (96-97). Este hecho puede ser importante para detectar alteraciones, como la isquemia miocárdica, sólo detectables ante un aumento notable de la demanda metabólica. La mayor desventaja del tapiz rodante es la dificultad de controlar la intensidad del trabajo realizado de una forma exacta. Resulta difícil establecer la relación entre la velocidad y el grado de inclinación del ergómetro con el coste metabólico del ejercicio debido a la variabilidad que introducen diversos factores como en primer lugar, el peso corporal del sujeto; en segundo lugar, la destreza al “caminar” sobre el tapiz rodante y el ritmo del paso; y, por

último, la impredecible disminución del nivel de ejercicio cuando el sujeto utiliza el pasamanos del tapiz rodante.

El **cicloergómetro** tiene diversas ventajas sobre el tapiz rodante, que motivan su recomendación como equipo para la realización de PECP en la clínica. En general, es más barato, requiere menos espacio y produce menos artefactos en el registro del ECG y en la auscultación de la presión arterial sistémica. Pero su mayor ventaja radica en la facilidad de cuantificar de forma adecuada la intensidad del ejercicio y, por tanto, analizar la relación entre el VO_2 y la carga de trabajo. Sin embargo, un problema común a la mayoría de cicloergómetros es la imposibilidad real de desarrollar ejercicio a carga cero o muy baja, debido a la resistencia interna del aparato. Recientemente, en algunos cicloergómetros se ha introducido un sistema de compensación de la resistencia que permite efectuar un verdadero pedaleo sin carga.

A continuación, en la figura 8 se describe de forma esquemática el equipamiento mínimo para llevar a cabo las PECP.



**Analizador de gases
(técnica de respiración a
respiración)**

Electrocardiograma

**Pulsioximetría y presión
arterial no invasiva (PANI)**

Escala de Borg

Figura 8. Equipamiento para realizar la Prueba de Esfuerzo Cardiopulmonar.

3.2 Control de calidad y validación del equipo

En los equipos de PECP adquiridos como unidades completas, el vendedor debe proporcionar los medios necesarios para demostrar la calidad de las mediciones y la información sobre los pormenores de los métodos de medición de las señales y algoritmos del cálculo de las variables. Por su parte, el usuario debe establecer dentro de la rutina de funcionamiento un programa de mantenimiento preventivo y una sistemática de control de calidad, que asegure que las mediciones obtenidas diariamente con el equipo son exactas y reproducibles dentro de los rangos establecidos. Un aspecto esencial del programa de control de calidad es disponer de un libro de registro de las calibraciones e incidencias del equipo de medición o cambios en los procedimientos de realización de las PECP. En la tabla 4 se describen las características de rango de medición, exactitud, reproducibilidad y rapidez de respuesta que deben cumplir los principales equipos de medición empleados.

Tabla 4. Mínimos requerimientos de los equipos

Equipamiento	Rango	Exactitud	Reproducibilidad*	Respuesta en frecuencia	Señal de prueba
Analizador de O ₂	0-100%	1%	1%	< 130 ms	Al menos, dos puntos de calibración
Analizador de CO ₂	0-10%	1%	1%	< 130 ms	Al menos, dos puntos de calibración
Medidor de flujo	0-14 l/min	3%	3%	< 40	Jeringa de 3 l
Cicloergómetro	0-600 W	2% o 3 W por encima de 25 W	-	-	Calibrador dinámico (Dynamic Torquemeter)

Normativa SEPAR: pruebas de ejercicio cardiopulmonar. Arch Bronconeumol 2001; 37: 247-268.

- **Calibración diaria:** un aspecto básico es la determinación de las condiciones ambientales de presión barométrica, temperatura y humedad relativa. Las calibraciones descritas como básicas se efectuarán al menos con una periodicidad diaria, aunque es aconsejable realizarlas antes de cada prueba. Los equipos comerciales suelen facilitar enormemente las calibraciones consideradas básicas. La calibración del medidor de flujo o volumen se efectuará con una jeringa de precisión de 3 litros, simulando un amplio espectro de flujos que cubran el rango de la señal desde la condición de reposo a la de ejercicio máximo (98). En lo que respecta a la

calibración de los analizadores de O_2 y CO_2 , se requiere la calibración diaria con un mínimo de 2 puntos (0 y 8% para CO_2 ; 13 y 21% para O_2) para cada analizador, siendo altamente deseable realizar un control para asegurar la linealidad de la lectura de otras composiciones de gas como: 3% CO_2 y 13% O_2 , 6% CO_2 y 17% O_2 , 0% CO_2 y 21% O_2 . Aunque el analizador no sea lineal, la lectura obtenida a partir del ordenador que controla la prueba debe ser lineal. Dichas calibraciones deben efectuarse con tanques que contengan mezclas de gases certificadas como de alta precisión, especialmente preparadas para la calibración. Es una buena práctica mantener un tanque de gas calibrado que será usado de manera ocasional (durante años) a fin de proporcionar una validación de la exactitud de la calibración. Este tanque debe ser rotado antes de la medición a fin de minimizar el efecto de sedimentación de los gases. Además, en los equipos de medición que utilizan la técnica respiración a respiración es necesaria la evaluación rutinaria del retraso de la señal de ambos gases. Para ello, se efectúa un cambio abrupto y simultáneo en la señal de ambos gases y se mide el tiempo transcurrido entre dicho cambio y la lectura de la señal en el analizador.

- **Calibraciones adicionales:** la calibración del cicloergómetro (99-101) debe efectuarse cada 6 meses y cada vez que se cambie su emplazamiento. Para los tapices rodantes debe considerarse una sistemática de calibración de las mismas características, considerando la verificación de las revoluciones y la exactitud del grado de inclinación. Asimismo, los transductores de presión deben ser calibrados con un manómetro de mercurio. Es aconsejable que, al menos, un sujeto sano miembro del laboratorio (que siga un régimen de comidas regular) efectúe una prueba de esfuerzo a carga constante con una periodicidad semanal. Los valores de VO_2 , VCO_2 y VE obtenidos en estado estacionario deben tener una reproducibilidad próxima al 7% en relación a los valores previos. La presencia de desviaciones significativas implicará la necesidad de reevaluar todo el sistema. Un último método de calibración, que resulta laborioso pero

puede considerarse un patrón de referencia, lo constituyen las mediciones de ventilación y gases respiratorios efectuados mediante la colección de bolsas de gas espirado mezclado. La precisión para las variables básicas VO_2 , VCO_2 y VE debe ser de aproximadamente un 2-3%.

3.3 Protocolos de ejercicio en la ergoespirometría

El objetivo de las PECP es provocar un incremento de los requerimientos energéticos mediante una carga de trabajo controlada para evaluar la reserva funcional de los órganos y sistemas involucrados en la respuesta al ejercicio. Para ello, se aconseja ejercitar amplios grupos musculares, preferentemente de las extremidades inferiores (102). Un aspecto importante es que la intensidad del ejercicio debe ser cuantificable en términos de carga mecánica externa impuesta al organismo. Las pruebas de esfuerzo simples, tales como la distancia recorrida durante un período de tiempo determinado (prueba de marcha de 6 ó 12 min) pueden proporcionar una percepción de la tolerancia del ejercicio, pero no son tan útiles como las pruebas de ejercicio de tipo incremental por la imposibilidad de control de la carga externa y la implicación de factores como el aprendizaje y la motivación que incrementan la variabilidad de estas pruebas (103).

A continuación, se evalúan los protocolos de ejercicio recomendables para la clínica, de carácter no invasivo: con incremento progresivo de carga o *protocolos incrementales* y los que se efectúan a una *carga constante*.

- **Protocolos incrementales:** la evaluación, de forma integrada, de la respuesta del organismo a un amplio espectro de intensidades de ejercicio durante un período relativamente corto de tiempo se efectúa de forma óptima mediante una prueba de ejercicio con incremento progresivo de carga hasta llegar al límite de la tolerancia determinado por los síntomas (104). Por tanto, la prueba de ejercicio de tipo incremental constituye la recomendada para evaluar tanto el perfil de la respuesta biológica durante el ejercicio sub- máximo como los valores de las variables de interés en el

ejercicio pico. Una PECP de estas características comprende, el análisis durante un período de aproximadamente 18-20 minutos desde el inicio al final de la prueba: a) una fase de reposo previo al ejercicio (aproximadamente 3 minutos); b) ejercicio sin carga (aproximadamente 3 minutos); c) incrementos progresivos de carga hasta el límite de tolerancia (aproximadamente 10 minutos), y d) durante la fase de recuperación (mínimo 2 minutos manteniendo el ejercicio sin carga).

Se recomienda efectuar la prueba utilizando un ergómetro con control electromagnético empleando una frecuencia de pedaleo/caminata constante de aproximadamente 60 ciclos/minuto. Se obtienen resultados equivalentes tanto si la carga se incrementa de forma continua (prueba de rampa) o bien en forma de escalones fijos cada minuto (prueba escalonada) hasta que el paciente presenta limitación de la tolerancia por síntomas, de forma que no puede mantener la intensidad de trabajo a una frecuencia de pedaleo/caminata regular superior a 40 ciclos/minuto. La magnitud del incremento de la carga dependerá de las características del paciente, de forma que el período de incremento de cargas dure aproximadamente unos 10 minutos. Incrementos de 10 a 20 V/min suelen ser adecuados para sujetos sedentarios sanos, pero el estudio de pacientes puede requerir incrementos inferiores de carga. El diseño del protocolo y las mediciones a realizar dependerán básicamente de las características físicas del paciente y de los objetivos planteados al indicar la PECP (105). Asimismo, la duración del análisis durante el período de recuperación y el tipo de mediciones (con o sin boquilla) efectuadas dependerá de los objetivos de la PECP. Del mismo modo, es útil determinar la percepción de síntomas durante y al finalizar la PECP.

- **Protocolos a carga constante:** cuando un sujeto efectúa un ejercicio a una carga constante de intensidad moderada, inferior al umbral láctico, suele alcanzar un VO_2 estable (estado estacionario) y puede prolongar la duración del ejercicio (figura 9). Por el contrario, cuando la carga de trabajo tiene una intensidad elevada, superior al umbral láctico, la respuesta temporal de la

mayoría de variables de interés suele presentar una pendiente positiva y el estado estacionario no se alcanza.

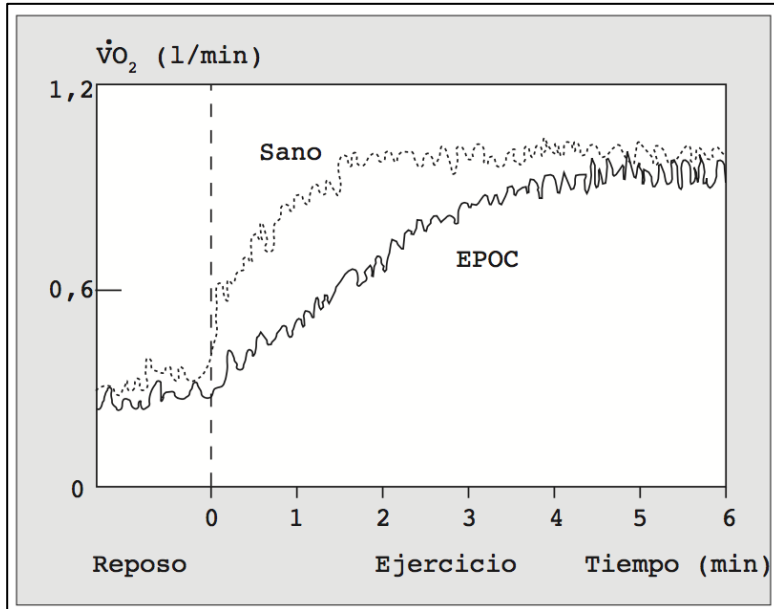


Figura 9. Protocolo a carga constante. La línea vertical discontinua indica el inicio de la carga de trabajo. La respuesta del $\dot{V}O_2$ en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) está enlentecida respecto a sujetos sanos.

Una primera utilidad de este tipo de protocolos con carga constante es la de evaluar si el sujeto es capaz de sostener un determinado nivel de ejercicio sub-máximo durante un período relativamente prolongado de tiempo. Asimismo, pueden ser útiles para la evaluación de las necesidades de oxigenoterapia durante el ejercicio simulando los valores de $\dot{V}O_2$ que puedan requerirse durante determinadas actividades diarias. Los protocolos con carga constante son también útiles para valorar la cinética del intercambio de gases respiratorios, O_2 y CO_2 , mediante el ajuste de una función monoexponencial. Determinadas situaciones (hipertensión pulmonar, EPOC, desentrenamiento...) cursan con un enlentecimiento de la cinética del O_2 durante el ejercicio a una carga sub-máxima fija, que se corrige con el tratamiento de la problemática de base (entrenamiento físico, tratamiento médico de la enfermedad de base). Sin

embargo, la estandarización y la validación de estas aplicaciones requieren futuros estudios antes de su aplicación generalizada en la clínica.

4. Limitación al ejercicio en el paciente con Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica

La limitación al ejercicio en pacientes con Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC) es multifactorial. Existen diversos factores que contribuyen a dicha limitación como son (106):

- Limitación ventilatoria debido a la alteración del sistema respiratorio y a la disfunción de los músculos ventilatorios.
- Anormalidades en el intercambio gaseoso.
- Disfunción muscular periférica.
- Fallo cardíaco.
- Síntomas de disnea intolerable al esfuerzo.
- Combinación de todos los factores.

Los factores predominantes en la limitación al ejercicio varían a lo largo del estadio de la enfermedad, ya que conforme avanza se interrelacionan de forma negativa los factores, apareciendo nuevas limitaciones. Durante una PECP en el paciente EPOC se pueden observar unas anormalidades típicas dada la fisiopatología de la enfermedad (tabla 5).

Tabla 5. Anormalidades durante el ejercicio en el paciente con EPOC

1	Disnea significativa y molestia en extremidades inferiores.
2	Consumo de oxígeno pico reducido y baja carga de trabajo.
3	Frecuencia cardiaca descendida
4	Ventilación submáxima elevada
5	Ventilación máxima descendida
6	↑ Ventilación/Máxima capacidad de ventilación
7	Elevada frecuencia respiratoria
8	Elevado espacio muerto
9	Desaturación
10	PaCO ₂ normal o elevada
11	Descenso de la CI
12	Descenso del VRI a baja intensidad de ejercicio
13	↑ VC/CI a baja intensidad de ejercicio

CI: capacidad inspiratoria; VRI: volumen de reserva inspiratorio; VC: volumen corriente.

Sin embargo, algunas de estas características no son propias sólo de los pacientes con EPOC, por ejemplo, similares comportamientos se objetivan en pacientes con otras enfermedades respiratorias como las enfermedades pulmonares intersticiales. La principal ventaja de las PECP es la información clínica tan relevante que nos aporta del individuo ya que permite diferenciar si existen otros factores (como limitación muscular o cardiaca) y ayuda a entender la fisiopatología de la enfermedad (107).

Siendo la hiperinsuflación una de las características del comportamiento del paciente con EPOC, durante muchos años se han utilizado mediciones seriadas de la capacidad inspiratoria (CI) para calcular el volumen al final de la espiración (EELV) durante el esfuerzo (108). Esta aproximación se basa en que la capacidad pulmonar total (CPT) se mantiene constante durante el esfuerzo en un paciente con EPOC. Por lo tanto, reducciones en la CI deben ir acompañadas de aumento de EELV (figura 10). El concepto de EELV difiere de

la capacidad residual funcional (CRF) ya que el primero, es un concepto dinámico que dependerá de la función de los músculos inspiratorios y espiratorios, y tiene por objetivo mantener la curva flujo/volumen durante el ejercicio en los límites de la máxima curva flujo-volumen (MFVL) reduciendo por lo tanto el trabajo elástico de la respiración.

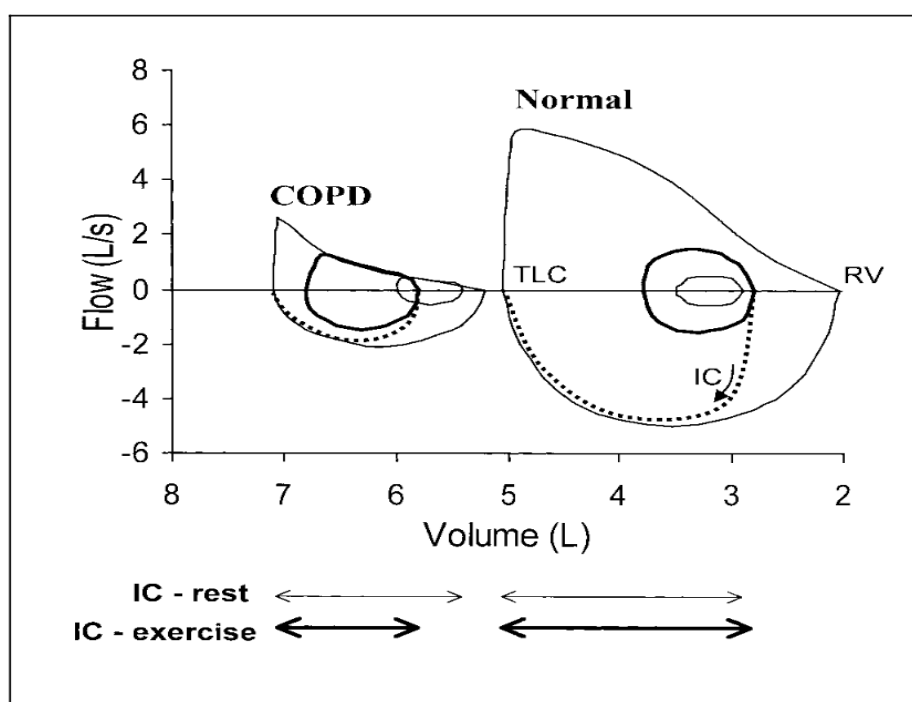


Figura 10. Comparación de un paciente con EPOC y un sujeto sano durante el esfuerzo. Se muestran las diferencias entre un sujeto sano y un paciente con EPOC durante el reposo y al esfuerzo. Al paciente con EPOC debe respirar a volúmenes más altos que el sujeto sano para poder aumentar los flujos ya que siempre se encuentra en el límite de su curva flujo-volumen máxima. *Weisman I. Clinical exercise testing. Vol. 32. Karger, 2002.*

La crucial alteración en el paciente con EPOC es la limitación al flujo espiratorio, y su presencia durante el ejercicio puede ser evaluada midiendo las curvas del volumen espiratorio con la curva de volumen espiratorio máximo (109). Los pacientes con EPOC en grado más grave tienen curvas de flujo espiratorio máximo incluso en fase de reposo.

4.1 Limitaciones ventilatorias (ventilatory constrains)

En pacientes con EPOC grave, la limitación ventilatoria es el factor principal que contribuye a la intolerancia al esfuerzo. Tradicionalmente el cálculo de la limitación ventilatoria se ha basado en la reserva ventilatoria o en cómo la ventilación al esfuerzo alcanzaba los niveles de la máxima ventilación voluntaria (MVV). El cálculo de la MVV se puede obtener en reposo haciendo al paciente que inhale y exhale el aire continuamente durante unos segundos de forma intensa, o de forma más grosera mediante la fórmula: $MVV = FEV_1 \times 40$. (110) Sin embargo esta MVV puede sobreestimar la verdadera capacidad ventilatoria por dos razones: a/ la maniobra se realiza durante un breve período de tiempo; b/ el patrón respiratorio adoptado por la mayoría de los sujetos durante un esfuerzo de alta intensidad es diferente a la obtenida mediante la maniobra de la MVV (111,112). Es por esto que muchos laboratorios de Exploración Funcional Respiratoria quieren encontrar alternativas para la valoración de la limitación ventilatoria durante el ejercicio, ya que los índices clásicos de limitación como que la ventilación alcance la MVV o un aumento de la PaCO₂ no son sólo los factores únicos que provocan la limitación. Una aproximación que se utiliza de forma más frecuente es la superposición de la curva flujo-volumen corriente en el ejercicio (extFVL) con la de curva flujo-volumen máxima (MFVL) (113-117). Esta técnica aporta de forma visual una buena caracterización de la limitación ventilatoria. En la figura 11 se muestra un ejemplo en fase de reposo y al pico de ejercicio en un sujeto sano de las curvas extFVL y MFVL (118-119). Otro índice útil de adaptación al ejercicio es el cambio en la capacidad inspiratoria (CI) de la situación de reposo al ejercicio (figura 11).

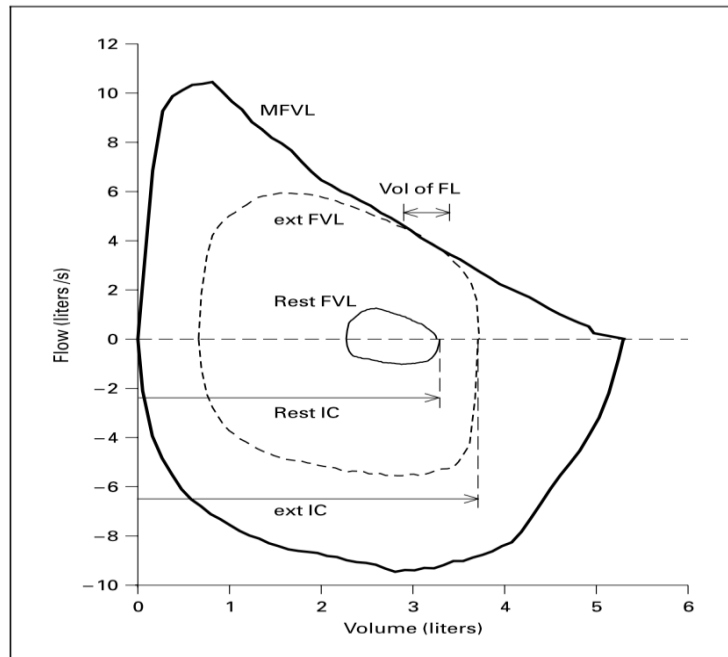


Figura 11. Cálculo de la limitación al flujo (FL) y de la capacidad inspiratoria (IC) en el ejercicio en función de las curvas flujo-volumen (ext FVL) y máxima curva flujo-volumen (MFVL). La limitación al flujo es cuantificada mediante el cálculo del volumen sobre el cual la curva flujo-volumen en el ejercicio excede la curva flujo-volumen máxima (Vol of FL) expresado como % del volumen corriente. En individuos sanos, la IC en el ejercicio aumenta. Mientras en pacientes con EPOC, el EELV aumentará cuando se desarrolle la limitación al flujo de aire en el ejercicio lo que provoca que la IC en el ejercicio descienda.

En la tabla 6 se resumen los índices de limitación ventilatoria utilizando la superposición de las curvas flujo-volumen descritas (extFVL-MFVL).

Tabla 6. Índices de limitación ventilatoria en función de la curva flujo-volumen durante el ejercicio respecto a la curva de flujo-volumen máxima

Index	How it is assessed	Role in ventilatory constraints
Expiratory flow limitation (%FL)	% of ext FVL that meets or exceeds the MFVL	FL may indicate airway collapse, increasing WOB, and could trigger reflexes, increasing sensation of dyspnea
Elastic load	EILV/TLC ratio	high WOB, increased load on respiratory muscles
Dynamic rise in EELV	Fall in IC (EELV = TLC – IC)	reduces inspiratory muscle length, and increases elastic load
Inspiratory flow reserve	area between inspiratory limb of extFVL and MFVL	a measure of breathing reserve

EILV: end-inspiratory lung volumen; TLC: total lung capacity; IC: inspiratory capacity; WOB: work of breathing. *Chest* 1999; 116:1377–1387.

4.2 Hiperinsuflación dinámica en paciente con EPOC: fisiopatología y medición

Los pacientes con EPOC deben generar una mayor ventilación para mantener una correcta homeostasis. Además, presentan un mayor espacio muerto, lo que contribuye a que el volumen minuto pueda ser el doble que en un sujeto normal para una misma carga de trabajo. Esta sobrecarga hace que los músculos respiratorios presenten una adaptación con una mayor presión trasdiafragmática en situación basal y una mayor activación neuromuscular tanto del diafragma como de otros músculos inspiratorios. Durante el ejercicio la ventilación debe aumentar lo que hace que se activen los músculos respiratorios que al trabajar en una situación de desventaja (hiperinsuflación), no sean capaces de incrementar el volumen corriente (V_c) tal y como lo hacen los sujetos sanos, reduciendo el volumen final espiratorio, debiendo aumentar por tanto su frecuencia respiratoria (120). Al existir una limitación espiratoria compensada por una mayor duración de la espiración, el tiempo inspiratorio debe ser menor, lo que produce que los flujos inspiratorios sean altos. La consecuencia clínica de esta estrategia es que los pacientes con EPOC durante el ejercicio para mantener una mayor ventilación deberán respirar más rápido, con un mayor volumen corriente y a niveles pulmonares más altos. Esto

implica que estos pacientes durante el ejercicio deben cambiar su patrón respiratorio, aumentando su ritmo respiratorio con menor tiempo espiratorio y posibilidad de desarrollar atrapamiento aéreo, con la consiguiente hiperinsuflación dinámica (HD) (121). Esta HD también es consecuencia de un mecanismo compensador por parte del paciente de vencer la sensación de disconfort (disnea) que presenta durante el esfuerzo y que hace que adopte unos patrones respiratorios diferentes al sujeto sano (figura 12). Uno sería mantener el tiempo inspiratorio a expensas de respirar a volúmenes elevados y generar una mayor presión en los músculos inspiratorios. La otra opción es reducir el tiempo inspiratorio para compensar su limitación espiratoria alargando el tiempo espiratorio (tabla 7).

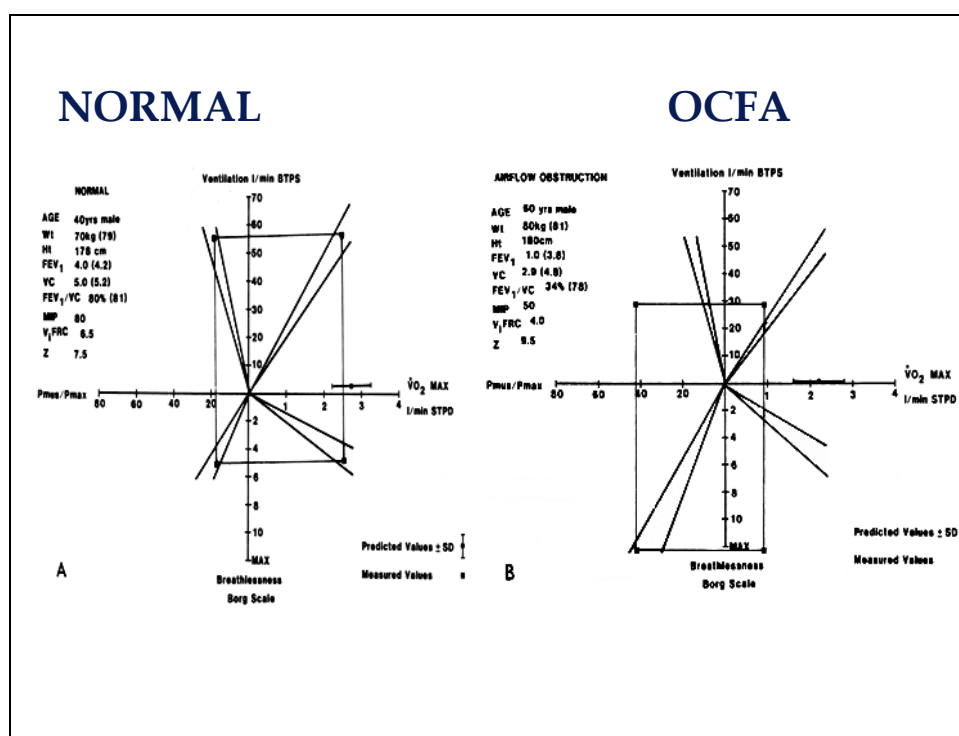


Figura 12. Comportamiento habitual al esfuerzo en un sujeto sano (izquierda-A) y en un paciente EPOC (derecha-B): ventilación, disnea, fuerza muscular y $\dot{V}O_2$ máximo. *Clinical Exercise Testing, 4th Edn. Philadelphia, WB Saunders, 1997; pp. 67–69.*

Tabla 7. Estrategias ventilatorias durante el esfuerzo en pacientes EPOC: sólo tienen dos posibilidades para aumentar su ventilación

1	Acortar su T_i : mayor rapidez de acortamiento de los músculos inspiratorios.
2	Respirar a volúmenes pulmonares altos, donde los flujos espiratorios son mayores.

T_i : tiempo inspiratorio.

La capacidad ventilatoria puede variar durante el ejercicio, siendo dependiente del nivel donde se encuentra el V_c en relación con la CPT y con el volumen residual (VR). Cuanto más cerca del VR, más limitación habrá en los flujos espiratorios alcanzados, existiendo una menor distensibilidad de la caja torácica. Por el contrario, si el V_c se encuentra en volúmenes pulmonares altos, cercanos a la CPT, los flujos espiratorios podrán ser mayores, pero a expensas de un mayor trabajo respiratorio (122-124).

En un principio la HD podría ser interpretada como una respuesta adaptativa a la limitación del flujo aéreo, mediante la que se pretende incrementar las velocidades de los flujos espiratorios, al situar al paciente en un punto más elevado de la curva presión-volumen del sistema respiratorio (figura 13). Esto permitiría aumentar la presión de retracción elástica y, en consecuencia, el flujo espiratorio. Sin embargo, el desarrollo de la hiperinsuflación plantea otros inconvenientes (tabla 8).

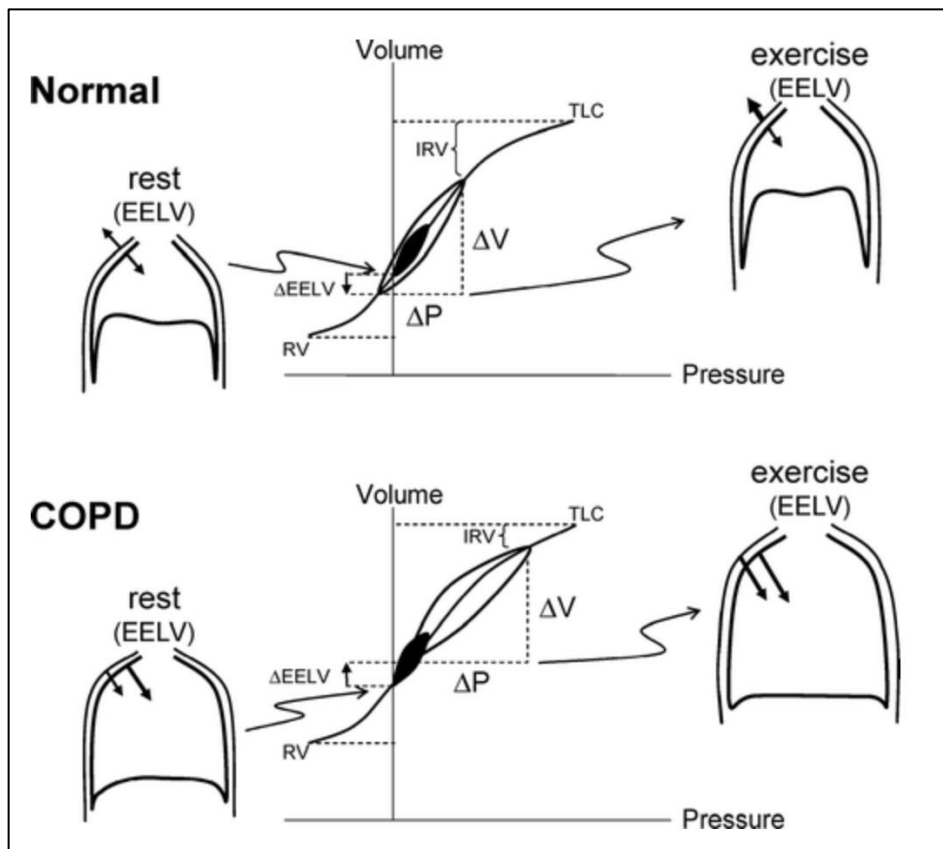


Figura 13. Relaciones presión-volumen ($\Delta P/\Delta V$) del sistema respiratorio en un sujeto sano y un enfermo con enfisema, durante el reposo (rellenas de negro) y en ejercicio. EELV: volumen pulmonar tele-espriatorio, RV: volumen residual, TLC: capacidad pulmonar total, IRV: volumen de reserva inspiratorio. *O'Donnell. COPD 2007; 4: 225-36.*

Tabla 8. Principales consecuencias negativas de la HD en pacientes con EPOC.

1	Restricción de la respuesta del volumen corriente al ejercicio con taquipnea.
2	Aumento de la carga elástica y de umbral de los músculos inspiratorios.
3	Debilidad funcional de los músculos inspiratorios.
4	Desacoplamiento neuromecánico del sistema respiratorio.
5	Aumento de la disnea del ejercicio.
6	Finalización precoz del ejercicio.
7	Estrés oxidativo de las vías aéreas.
8	Disfunción diastólica y sistólica.
9	Sedentarismo.

Como se ha comentado, la HD puede objetivarse por una progresiva reducción de la CI durante el ejercicio (125). En la figura 14 se evidencia la diferencia en la variación de los valores de la CI desde el reposo hasta el esfuerzo en un sujeto sano y en un paciente con EPOC. El sujeto sano puede aumentar la CI al finalizar el esfuerzo sin embargo el paciente con obstrucción pulmonar desarrollará una hiperinsuflación dinámica por atrapamiento aéreo y descenso de la CI al final del esfuerzo.

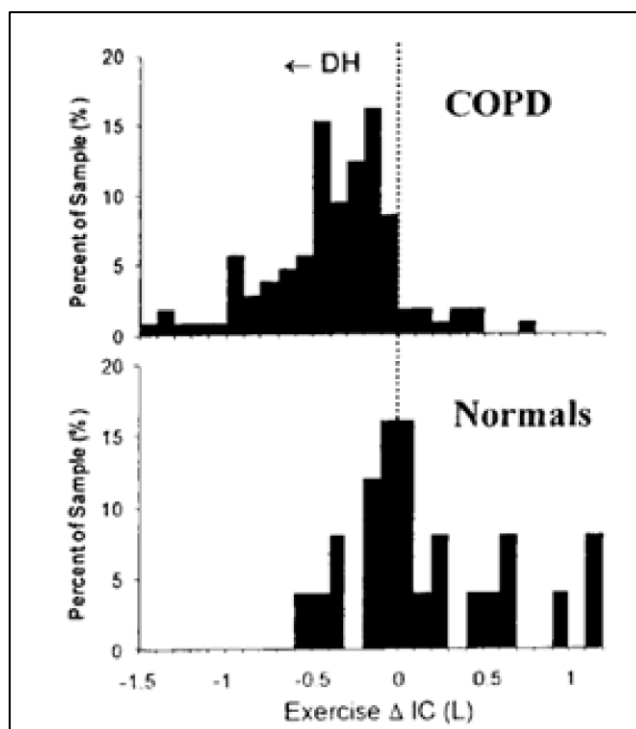


Figura 14. Cambios en la variación de la CI en sujetos sanos y en pacientes con EPOC.

A pesar del importante valor que la medición de la CI aporta a la práctica clínica, no existe en la actualidad recomendaciones bien establecidas sobre cómo llevar a cabo la maniobra y la interpretación de los valores. Además, la literatura médica no ofrece valores de referencia de la CI (126). Para afirmar que la CI es una medida de HD debemos comprobar que la CPT se mantiene constante durante el ejercicio, tanto en sujetos sanos como en pacientes con EPOC (127,128). Algunos artículos han demostrado este hecho, demostrando la reproducibilidad de la CI (129-132). O'Donnell y cols. comprobaron la reproducibilidad de la CI analizando esta maniobra durante el reposo, y en el pico de ejercicio (133). Por otro lado, señalar que descensos de la CI durante el esfuerzo se han objetivado en obesos, fallo cardiaco congestivo, hipertensión arterial pulmonar y fibrosis quística (134-136).

La maniobra de determinación de la CI no es sencilla. A continuación, mostramos tres ejemplos de la realización de la CI durante el ejercicio (figura

15). La *figura "a"* corresponde a la correcta realización de la maniobra, cuando el individuo se encuentra al final del volumen espiratorio (EELV). La *figura "b"* corresponde cuando el individuo ha iniciado la maniobra antes de alcanzar EELV por lo que la CI se encontrará infraestimada. Por el contrario, en la *figura "c"* el individuo ha comenzado la maniobra de CI posteriormente de EELV por lo que la CI se encontrará supra-estimada.

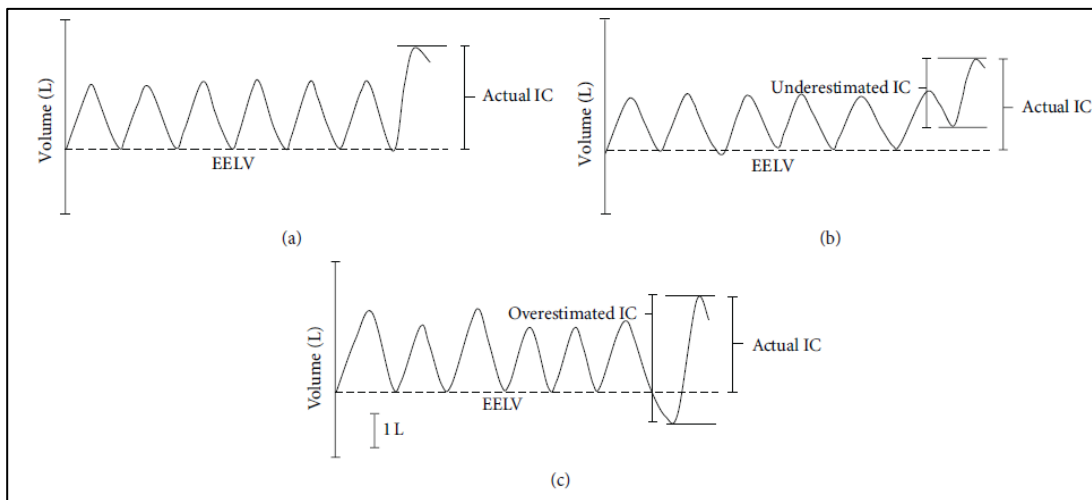


Figura 15. Maniobras para la determinación de la capacidad inspiratoria. La maniobra "a" corresponde a una técnica correcta de realización de la CI, a diferencia de la maniobra "b", infraestima la CI y la "c", que sobreestima. *Guenette J. Pulmonary Medicine 2013; article ID 956081.*

4.3 Afectación muscular en la EPOC

Existen evidencias de que los pacientes con EPOC grave presentan una disfunción muscular respiratoria y periférica (137). La disfunción muscular de las extremidades inferiores se caracteriza por una reducida capacidad de ejercicio en estos enfermos, con gran impacto en la calidad de vida. Alteraciones metabólicas, musculares y estructurales constituyen la base biológica de esa disfunción muscular (fig. 16). La disfunción muscular periférica es una de las manifestaciones sistémicas más importantes de los pacientes con EPOC, por el deterioro en la capacidad de ejercicio y las consecuentes implicaciones en su calidad de vida.

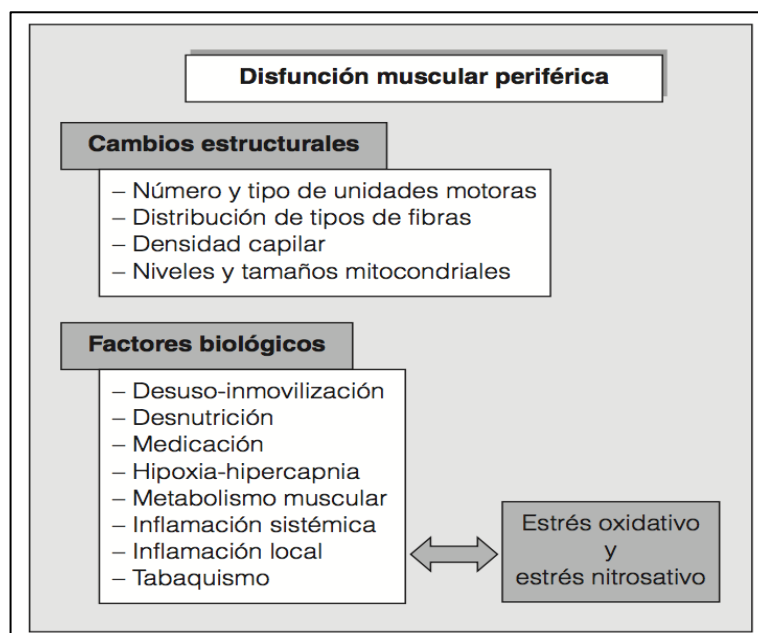


Figura 16. Representación esquemática de los factores implicados en la disfunción muscular de los pacientes con EPOC. *Barrero. Arch. Bronconeumol. 2007; 43: Supl 3: 15-24.*

La disnea, una capacidad de esfuerzo disminuida y una menor calidad de vida son manifestaciones comunes de los pacientes con EPOC. Diversos estudios han puesto de manifiesto que esas manifestaciones no son sólo la consecuencia del deterioro en la función pulmonar que estos pacientes sufren. En este sentido, la medicación consigue mejorar significativamente la función

pulmonar, pero no queda claro su papel en la capacidad de esfuerzo de los pacientes. La relevancia clínica de la disfunción muscular periférica en la disminución de la capacidad de ejercicio de los pacientes con EPOC fue descrita por primera vez por Killian et al. (138). En su estudio se reportó que la fatiga de las piernas limitó la tolerancia al ejercicio, tanto de los sujetos control como de los pacientes con EPOC.

Las relaciones entre la disfunción muscular periférica y la capacidad de esfuerzo de los pacientes con EPOC se describen a continuación.

- **Fuerza de los músculos periféricos en la EPOC.** Diversos estudios han demostrado consistentemente que la fuerza de las piernas está disminuida en los pacientes con EPOC (139-141). La disfunción muscular periférica se asocia directamente a la distancia recorrida en la prueba de marcha de 6 min, con la gravedad de los síntomas durante una prueba de esfuerzo incremental (142) y con la capacidad máxima de consumo de oxígeno. En este sentido, existen estudios intervencionistas que demuestran que el entrenamiento de tipo fuerza de las piernas de pacientes con EPOC se asocia a una mejoría, tanto de su capacidad de ejercicio como de su calidad de vida. Por otro lado, se ha mostrado la existencia de una relación entre una menor distancia de la prueba de marcha y un menor contenido de masa magra en pacientes con EPOC y bajo peso (143-145).
- **Resistencia de los músculos periféricos en la EPOC.** Los hallazgos procedentes de la literatura médica al respecto de la resistencia de los músculos de las extremidades inferiores en estos pacientes son, en algunos casos, contradictorios. Por un lado, ese parámetro resultó ser normal en pacientes con EPOC e hipoxemia, mientras que estaba disminuido en otros estudios (146,147); además mostraron una asociación directa con el desarrollo temprano de fatiga, independientemente de la gravedad de la EPOC. Desde un punto de vista molecular, en diversos estudios se ha evaluado la resistencia de los músculos periféricos como la expresión de cambios moleculares subyacentes en la cadena respiratoria mitocondrial o a través de productos derivados del metabolismo muscular durante el

ejercicio. En este sentido, diversos estudios han demostrado que durante el ejercicio los pacientes con EPOC desarrollan precozmente un metabolismo muscular anaeróbico, hecho que a su vez contribuye a la limitación funcional ante un esfuerzo incremental (148). Las alteraciones en el metabolismo oxidativo muscular de pacientes con EPOC guardan una relación directa con el consumo de oxígeno. En este sentido, Maltais y cols (149), demostraron la existencia de una asociación entre la concentración de enzimas aeróbicas en los músculos de las piernas y la capacidad de consumo de oxígeno de sus pacientes. Otro aspecto a tener en cuenta en la resistencia del cuádriceps de pacientes con EPOC es su composición fibrilar. Diversos estudios muestran que los cuádriceps de pacientes con EPOC grave presentan una disminución de las fibras tipo I con un incremento proporcional de las de tipo II, fundamentalmente las IIb (150, 151). También se ha valorado el impacto de la resistencia muscular periférica en la limitación al ejercicio físico mediante el estudio de los cambios metabólicos tras el entrenamiento. Así, el entrenamiento muscular indujo un aumento de la actividad de las enzimas oxidativas en el cuádriceps de pacientes con EPOC, mejorando a su vez su capacidad de ejercicio. En otros estudios se puso de manifiesto que la mejoría de la capacidad aeróbica en los pacientes se asoció a concentraciones más bajas de lactato y menores requerimientos ventilatorios, para una misma intensidad de ejercicio (152). En este sentido, Clark y cols (153) demostraron que tanto la resistencia de las piernas como la capacidad de esfuerzo de pacientes con EPOC mejoraron tras un entrenamiento de baja intensidad. Estos resultados ponen de manifiesto que la función muscular del cuádriceps, sus modificaciones estructurales y/o moleculares, así como la capacidad de esfuerzo de los pacientes con EPOC, guardan una estrecha relación.

- **Disfunción de los músculos de las extremidades superiores frente a inferiores.** Los músculos de las extremidades superiores están claramente implicados en actividades de la vida diaria, que están a menudo limitadas en los pacientes con EPOC. Ello obedece a diversas causas. En primer

lugar, los músculos de las extremidades superiores participan en la ventilación, y el ejercicio de brazos se asocia a asincronía respiratoria en los pacientes con EPOC. En segundo lugar, se ha demostrado que ciertas posiciones de los brazos permiten incrementar la ventilación (154). En tercer lugar, para idénticas intensidades de trabajo, se ha demostrado que tanto la ventilación como el consumo de oxígeno son superiores en los brazos que en las piernas, probablemente debido a la aparición temprana de metabolismo anaeróbico en los brazos que en las extremidades inferiores. Por último, existen diferencias en el grado de disfunción de los músculos de las extremidades inferiores y superiores. En este sentido, la fuerza del cuádriceps es menor que la de la mano, sugiriendo que las actividades derivadas del movimiento de las extremidades inferiores se verían mayormente afectadas que las de los miembros superiores.

5. Mecanismos de medición de la disnea

La disnea durante la actividad física es un síntoma frecuente en pacientes con patología respiratoria. Una aproximación para la valoración de la disnea es preguntar al paciente por la sensación de falta de aire en reposo y posteriormente a lo largo de la realización de la PECP. Los pacientes son preguntados por el grado de disnea al inicio y al finalizar la prueba o cada minuto durante la realización de una prueba de esfuerzo, de tal forma que la información sobre este síntoma tiene *aplicaciones clínicas*, ya que permite la valoración de, por ejemplo: *fármacos broncodilatadores, rehabilitación pulmonar, oxígeno o la respuesta a la cirugía de resección de volumen* (155,156).

5.1 Mecanismos de la disnea en el esfuerzo

Los mecanismos de la disnea se consideran según el siguiente modelo neurofisiológico (figura 17).

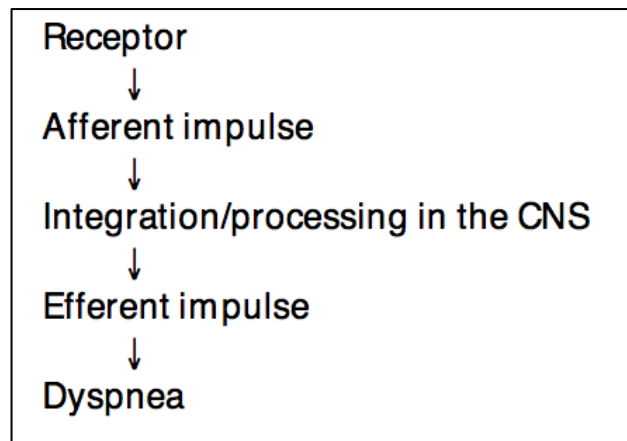


Figura 17. Modelo neurofisiológico de disnea.

- **Receptores:** se dividen en quimiorreceptores, mecanorreceptores y receptores pulmonares. Los primeros son estimulados por la hipoxia y son los principales receptores que contribuyen a la disnea en los pacientes con EPOC (157-159). Existen numerosos mecanorreceptores distribuidos por todo el sistema respiratorio (vía respiratoria superior, caja torácica y en la vasculatura pulmonar), que responden a un estímulo mecánico. Por último, los receptores pulmonares transmiten la información al sistema nervioso central. Numerosos estudios sugieren que los impulsos aferentes de los receptores vagales pueden contribuir a la disnea (160-161).
- **Impulsos aferentes:** varias vías nerviosas transmiten la información tras la estimulación del receptor en el sistema nervioso central.
- **Integración y procesamiento en el sistema nervioso central:** la corteza motora y el centro respiratorio transmite una señal a la corteza sensorial que contribuye a la sensación de falta de aire.

- **Impulso eferente:** en respuesta a la información aferente, el sistema nervioso central envía un impulso eferente al nervio frénico y a otros nervios que intervienen en la respiración para incrementar la respiración.

La sensación de disnea en enfermos con patología cardio-respiratoria es multifactorial y compleja. La estimulación de uno o varios receptores comentados pueden contribuir a dicha sensación. Una actual hipótesis propone que un “*mismatch*” entre la información aferente al sistema nervioso central es el responsable en la sensación de falta de aire.

5.2 Medición de la disnea al esfuerzo

Existen diferentes instrumentos de medición de la disnea durante el ejercicio:

- **Escala visual analógica (EVA):** la más conocida es la desarrollada por Borg (162). Es una escala continua representada con una escala desde el 0 (mínima disnea) al 10 (máxima disnea). Frecuentemente se utiliza la escala de Borg modificada (fig 18).

Puntuación	Disnea observada
0	Nada
1	Muy leve
2	Leve
3	Moderada
4	Algo grave
5	Grave
6	–
7	Muy grave
8	–
9	Muy, muy grave
10	Máxima

Figura 18. Escala de Borg modificada.

- **Valores pico:** la mayoría de pacientes finalizan la prueba de esfuerzo con valores submáximos en la escala de Borg aunque ellos mismos detienen el ejercicio. La mayoría de sujetos jóvenes alcanzan el síntoma limitante con un valor entre 5-8, similar a lo que ocurre en pacientes con EPOC grave

más limitados. No se conoce por qué finalizan con escalas sub máximas. Además, los pacientes con EPOC tienen diferentes grados de disnea y de molestia en las extremidades inferiores, siendo el síntoma limitante diferente en cada individuo.

- **Disnea continua:** los valores pico tienen su importancia, pero tienen limitaciones particularmente cuando se evalúa el efecto de una intervención. Consecuentemente el siguiente paso es interrogar al paciente durante todo el ejercicio. Es frecuente, valorar la disnea a intervalos de un minuto. Existen estudios (163-164) en los que se ha diseñado mediante un ordenador poder señalar continuamente el grado de disnea sin necesidad de que el técnico le pregunte al paciente constantemente.

6. Valoración muscular periférica

La neumología se ha ocupado del estudio de los músculos respiratorios, ya que se ocupan de la función efectora de la ventilación, la conocida como "bomba muscular respiratoria". Estos músculos, con estructura idéntica al resto de los músculos del esqueleto son quizás los más estudiados, sobre todo el diafragma, el actor principal de la bomba respiratoria. Esto sucede a pesar de ser un músculo situado profundamente, con imposibilidad para su acceso directo y cuya función se evalúa indirectamente mediante la determinación de presiones respiratorias. La morfología de los músculos respiratorios es similar a los músculos periféricos, en concreto al cuádriceps siendo ambos músculos esqueléticos.

Los músculos esqueléticos son controlados por el sistema nervioso central, de forma voluntaria, a través de los nervios somáticos, ya que a diferencia del "músculo estriado cardíaco" no tienen capacidad de generar potenciales de acción espontáneamente. Las fibras de los músculos estriados

esqueléticos incluidas en una misma unidad motora, es decir, inervadas por motoneuronas del asta anterior de la médula espinal, comparten características metabólicas y estructurales, por lo que se distinguen fibras de tipo I, *slow twitch*, rojas y fibras de tipo II, *fast twitch*, blancas. Del conocimiento de la función muscular respiratoria se han podido aplicar conocimientos y técnicas para abordar el estudio de otros grupos de músculos, que están alterados como consecuencia de la afectación sistémica por la EPOC, como son los músculos periféricos y más concretamente el cuádriceps (165-167).

El **músculo cuádriceps** es un músculo antigravitacional y locomotor fundamental, necesario para la realización de actividades cotidianas como levantarse, caminar... (figura 19). Este músculo de la región anterior del muslo, ha sido objetivo de la inmensa mayoría de estudios publicados, tanto en pacientes con EPOC como en individuos con otras entidades tanto fisiológicas (crecimiento, envejecimiento) como patológicas. Está constituido por cuatro fascículos musculares que, distintos en su origen superior, se unen hacia abajo para tomar en la rótula y en la tibia una inserción común. Este músculo está inervado por el nervio femoral (168).

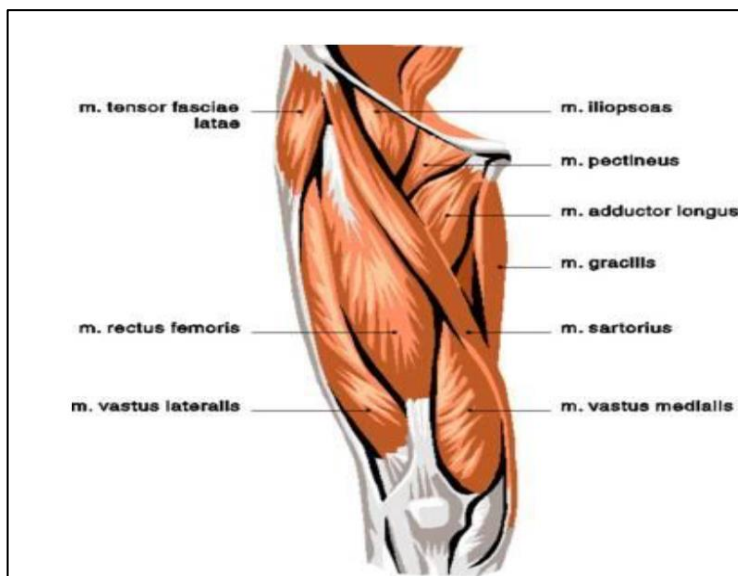


Figura 19. Músculo cuádriceps.

La función principal del músculo es la extensión de la pierna, (por su inserción superior, también la flexión del muslo sobre el tronco), de tal manera que la fuerza generada en esta maniobra es enteramente producida por este músculo. La medición directa de esta fuerza, denominada contracción voluntaria máxima del cuádriceps (MVC-Q), es, sin embargo, compleja. Se ha observado una gran variabilidad en la maniobra, atribuible a un reclutamiento submáximo de unidades motoras, en una gran mayoría de sujetos estudiados. De hecho, para la realización estándar de esta maniobra se recomienda producir durante la misma una estimulación magnética o eléctrica en forma de twitch, cuyo efecto es imperceptible cuando la estimulación es máxima, pero que produce un pico de fuerza añadido sobre el músculo incompletamente reclutado (169).

6.1 Estimulación magnética

La inducción electromagnética, descrita por Faraday en 1831, constituye el principio científico de la estimulación magnética. Faraday rodeó un anillo de hierro con dos espirales y demostró que tanto cuando se conectaba como cuando se desconectaba una de las espirales, fluía una corriente eléctrica por la segunda espiral. La pieza metálica de hierro facilitaba la inducción, aunque el mismo Faraday demostró que no era necesario y que el campo magnético se transmitía por el aire.

Polkey et al. (170) describieron en 1996 la técnica de estimulación magnética del nervio femoral, por primera vez. Para su realización, la bobina se sitúa en la zona alta del triángulo femoral, lateral a la arteria femoral (fig 20). La fuerza del cuádriceps, llamada tensión del twitch del cuádriceps (TwQ), se mide con la rodilla flexionada, a través de una cincha no extensible atada alrededor del tobillo y conectada a un transductor. Se deben hacer ajustes posicionales menores mientras se monitoriza la fuerza generada por una estimulación submáxima del cuádriceps para determinar la posición óptima. Estudios preliminares con una bobina de 90 mm no demostraron una respuesta supra-máxima. Sin embargo, con la utilización de una bobina de 45 mm del tipo "en ocho" Polkey et al. (168) fueron capaces de demostrar supra-máximalidad en 10 sujetos sanos y en 10 pacientes con sospecha de debilidad muscular. Más

allá, en los siete pacientes en que realizaron un protocolo estandarizado de fatigabilidad, el TwQ llegó a caer hasta el 55% del valor de base demostrando que esta técnica podría ser útil para demostrar la fatiga de baja frecuencia del músculo cuádriceps.

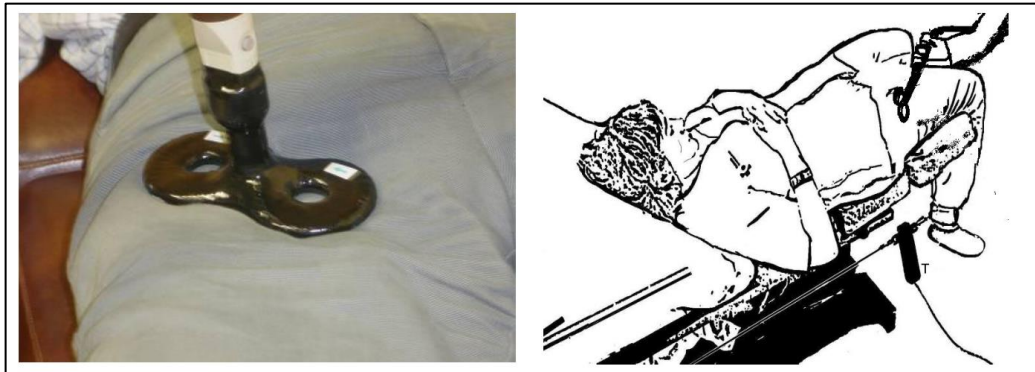


Figura 20. Colocación de la doble bobina y del sujeto para medición del TwQ. La pierna flexionada a 90° y sujeta por una cincha conectada a un dinamómetro (“T” en el dibujo).

Durante los últimos 20 años se ha desarrollado una evidencia creciente de que estas técnicas pueden tener un valor clínico significativo para el diagnóstico y monitorización de la función muscular tanto respiratoria como periférica.

- **Principios:** el objetivo de la estimulación eléctrica y magnética es inducir una corriente eléctrica en el tejido nervioso provocando o la despolarización de la membrana de la célula neural y el inicio de un potencial de acción. La estimulación magnética se genera por campos magnéticos intensos rápidamente cambiantes que son capaces de penetrar la ropa, en los tejidos blandos en hueso y alcanzar estructuras nerviosas profundas. Estos pulsos magnéticos producen campos eléctricos y si la corriente inducida es de suficiente amplitud y duración puede ocurrir la despolarización y el tejido neural será estimulado en forma similar a la estimulación convencional eléctrica. Por lo tanto, el campo magnético es simplemente un medio para generar una corriente eléctrica y en sí mismo no causa la despolarización

de las membranas celulares. Característicamente, los campos magnéticos activan preferentemente fibras grandes, evitando las fibras menores que generan la sensación dolorosa.

- **Equipos:** a pesar de la variedad de equipos disponibles, todos ellos constan de los siguientes elementos: una unidad generadora de altos pulsos de corriente (su componente principal es el capacitador) y una bobina de estimulación.



Figura 21. Electroimán medtronic. Este equipo de última generación permite el diseño de pautas complejas de estímulos neuromusculares para aplicación periférica o central. La pala redonda presenta un grosor superior a las habituales por estar dotada de un material refrigerante que hace posibles la aplicación de estímulos repetitivos de gran intensidad.

El capacitador es cargado con un transformador controlado por un microprocesador, de tal forma que el operador es capaz de ajustar el nivel de potencia. Un interruptor eléctrico conecta el capacitador con la bobina estimulación, de tal forma que el operador puede aplicar el estímulo en el momento deseado. La bobina de estimulación consiste en espirales de un alambre de cobre perfectamente aislado y densamente enrolladas, dotadas de sensores de temperatura y de interruptores de seguridad. A pesar de que las bobinas pueden ser diseñadas a medida y variar en forma y tamaño son generalmente circulares o de doble círculo o mariposa, lo que permite posicionarlas adecuadamente en diferentes partes del cuerpo. Las bobinas en

forma de ocho, mariposa o doble anillo consisten en dos bobinas yuxtapuestas y conectadas de tal manera que la corriente del estimulador en una de las bobinas rota en la dirección opuesta bajo otra bobina. Con esta disposición el punto de mayor intensidad del campo magnético se sitúa en la zona directamente por debajo de la unión de las dos bobinas, siendo varios los factores que influyen en la intensidad del campo eléctrico generado, en la profundidad del mismo, entre los cuales se encuentran, el diseño de la bobina, la geometría de la misma y variantes y circunstancias anatómicas de cada individuo.

6.2 Estimulación magnética en la EPOC

Aunque la estimulación magnética inicialmente se utilizó para demostrar la debilidad muscular en pacientes con patología neuromuscular o bien en enfermos críticos, cada vez son más las aportaciones de esta técnica para el estudio de la disfunción muscular asociadas a la EPOC (171-172). Actualmente, se considera la EPOC como una enfermedad sistémica, y se conoce que la disfunción muscular es frecuente, contribuyendo a la disminución en la capacidad ejercicio y en la calidad de vida. Por medio de la estimulación magnética se ha aportado una contribución significativa al entendimiento de la fisiología de los músculos respiratorios y periféricos en la EPOC. Pese a que no es probable que tenga un papel significativo en la valoración clínica habitual, las medidas derivadas de la estimulación magnética de nervios frénicos y del nervio femoral se están convirtiendo en variables de referencia en estudios de intervención, particularmente en aquellos que valoran entrenamiento y rehabilitación. Los músculos periféricos de los pacientes con EPOC son de creciente interés, ya que hay un potencial de mejorar su función con diferentes abordajes terapéuticos, a pesar de lo irreversible de la lesión pulmonar. Se ha prestado particular interés al cuádriceps, un importante músculo locomotor que probablemente sea infrautilizado en pacientes EPOC con disnea. Se han recogido datos histológicos metabólicos y bioquímicos, y recientemente se ha aplicado la estimulación magnética del nervio femoral, aportado información sobre la contractilidad del cuádriceps en estos pacientes.

Man et al. (173) utilizaron el TwQ magnético estandarizado y confirmaron estudios previos basados en mediciones de máxima contracción voluntaria, demostrando que el cuádriceps de los pacientes EPOC es un 30% más débil que en sujetos sanos añosos. Estos datos sugieren que la inactividad crónica y la consecuente atrofia por desuso son factores necesarios para el desarrollo de la debilidad muscular esquelética, dado que son los músculos locomotores los principales afectados por estos cambios en la EPOC. Varios estudios han demostrado fatiga del cuádriceps (definida como una reducción del twitch potenciado y no potenciado) después de un ejercicio extenuante en bicicleta, así Mador y colaboradores (174), han demostrado que el cuádriceps es más fatigable en pacientes EPOC que en controles sanos ajustados por edad tanto con el ejercicio como con las contracciones máximas voluntarias. Algunos investigadores han sugerido que la fatiga contráctil de las extremidades inferiores puede explicar por qué algunos pacientes con EPOC son incapaces de mejorar el tiempo de resistencia en cicloergómetro después de un tratamiento broncodilatador (175).

Esta técnica permite una medida objetiva en la valoración de fatiga tras el ejercicio, así como en la valoración de la fuerza de dicho músculo (176-177). La utilización de la estimulación magnética se debe a dos razones principales. La primera es que, a diferencia de la estimulación eléctrica, la estimulación magnética no es dolorosa para el paciente y puede aplicarse con objetivos rehabilitadores. La segunda es que la valoración de la fuerza del cuádriceps mediante twitch tras estimulación magnética, es un parámetro que en la actualidad se puede considerar como estándar en la valoración de fuerza y resistencia del músculo, por lo que la fuente de valoración y de entrenamiento sería la misma. Es por ello que la introducción de test no volitivos (como el twitch), fáciles de realizar y con buena tolerancia por parte del paciente aportan datos objetivos para valorar parámetros tanto de fuerza como de resistencia (175).

Conceptualmente el TwQ es la medida de la fuerza muscular generada mediante un único estímulo que produce la despolarización de todas las fibras

nerviosas y por tanto la activación de todas las unidades motoras dependientes de dicha inervación. El procedimiento de realización del twitch, con diferentes niveles de estimulación, se ha diseñado para constatar que dicha estimulación es supra máxima, es decir, que se estimulan todas las fibras motoras del nervio. La demostración de un *plateau* de respuesta con los niveles superiores de estimulación, confirma que se ha alcanzado un nivel mínimo que produce este efecto y por tanto niveles de estímulo superiores ya no incrementarán la respuesta. En los niveles máximos la variabilidad de respuesta es menor, ya que pequeñas variaciones en la orientación del campo magnético a partir de la pala no producen cambios sensibles en la respuesta.

6.3 Dinamometría

La evaluación de los músculos periféricos se puede determinar mediante la dinamometría de prensión de mano. Es una medida sencilla, voluntaria, ampliamente utilizada y con valor pronóstico en pacientes con EPOC, existiendo valores de referencia para diversas poblaciones. Su valor orienta al estado de la musculatura del sujeto. El dinamómetro permite valorar diferentes grupos musculares en función de la situación del mismo. Si se aplica sobre la región pretibial de las extremidades inferiores, se consigue la valoración del músculo cuádriceps. En la figura 22 se muestra un ejemplo de dinamómetro y la técnica de medición de la fuerza del cuádriceps.



Figura 22. Dinamómetro de mano empleado en la evaluación de la fuerza muscular (*modelo micro FET2 (Hoggan®)* a la derecha. A la izquierda de la figura, forma de medir la fuerza del cuádriceps mediante dinamometría.

HIPÓTESIS

Esta Tesis plantea las siguientes hipótesis:

1. En pacientes con EPOC las respuestas fisiológicas y perceptuales encontradas durante las PECP pueden ser diferentes en función del método utilizado.
2. Cuando sea el tapiz rodante el método utilizado el paciente EPOC desarrollará una mayor hiperinsuflación dinámica que en la PECP mediante cicloergómetro.
3. Cuando sea el cicloergómetro el método utilizado el paciente EPOC presentará una mayor debilidad muscular a nivel de miembros inferiores que la que se encontrará en el tapiz rodante.
4. En el tapiz rodante y en el test de marcha (ambos test de caminata), las respuestas fisiológicas y perceptivas pueden ser diferentes.

OBJETIVOS

El objetivo principal de la presente Tesis ha sido evaluar si las respuestas encontradas durante la realización de las pruebas de esfuerzo mediante pedaleo o caminar en pacientes con EPOC son diferentes.

Objetivo primario:

1. Describir, comparar y analizar las diferentes respuestas fisiológicas y perceptivas obtenidas en pacientes con EPOC durante la realización de una prueba de esfuerzo cardiopulmonar (PECP) en función del método utilizado: caminar sobre un tapiz rodante vs pedalear en cicloergómetro.

Objetivos secundarios:

1. Analizar si existen diferencias en el grado de hiperinsuflación dinámica durante las PECP realizadas en cicloergómetro o tapiz rodante.
2. Analizar si existen diferencias en la fatiga/debilidad muscular durante las PECP en función del método seleccionado cicloergómetro o tapiz rodante.
3. Comparar las diferencias en las respuestas perceptivas y grado de hiperinsuflación dinámica durante la PECP en las pruebas de caminar: tapiz rodante y el test de marcha de seis minutos.

MATERIAL Y MÉTODOS

1. Población del estudio. Aspectos éticos

Se han incluido pacientes con diagnóstico de EPOC en grado moderado y/o severo (valores de FEV₁ entre el 31%-79% de su predicho) (178) en fase estable, sin agudización grave en los últimos 6 meses (entendida como agudización grave la que requiere ingreso hospitalario), ni agudización moderada en los últimos 3 meses (entendida como agudización moderada la que requiere cambios en el tratamiento broncodilatador con requerimiento de tratamiento con corticoide y/o antibioterapia pero sin precisar ingreso hospitalario).

Los pacientes incluidos eran exfumadores desde hace más de 2 años con un índice acumulado igual o mayor a 10 paquetes/año. Todos los pacientes recibían tratamiento broncodilatador de forma crónica y ningún paciente utilizaba oxigenoterapia crónica domiciliaria, ni tratamiento con ventilación mecánica no invasiva (BiPAP) en el domicilio.

Los pacientes fueron reclutados consecutivamente desde la consulta ambulatoria de neumología de las instituciones participantes en el estudio: Complejo Hospitalario de Navarra (Pamplona, Navarra) y Hospital Universitario de Cruces (Barakaldo, Vizcaya).

Criterios de exclusión: fueron excluidos del estudio aquellos sujetos que no hubieran firmado el consentimiento informado y que por lo tanto no aceptaran a participar en el estudio. Pacientes que hubieran sufrido un infarto agudo de miocardio en el año previo o presentasen angina inestable, con presencia de bloqueo auriculo-ventricular de 3º grado, o arritmias no controladas, estenosis aortica grave, pericarditis aguda, miocardiopatías, hipertensión no controlada o insuficiencia respiratoria, tromboembolismo pulmonar reciente (último año), anomalías electrolíticas graves, enfermedad febril aguda o enfermedad metabólica no controlada, psicosis graves, tuberculosis activa o enfermedades transmisibles, taquicardia en reposo de más de 120 latidos por minuto,

limitaciones ortopédicas al ejercicio, enfermedades reumáticas, neuromusculares o musculo-esqueléticas que se exacerben con el ejercicio o que impidiesen la realización del mismo, epilepsia o enfermedad cerebrovascular o aquellos que hubiesen sido diagnosticados de neoplasia activa de cualquier localización. Estos criterios son recogidas por la Normativa sobre PECP de la Sociedad Española de Patología del Aparato Respiratorio (SEPAR). (41)

Aspectos éticos: el protocolo fue diseñado siguiendo los estándares éticos de nuestras instituciones y fue aprobado por el Comité de Ética e Investigación Clínica (CEIC) que a continuación se muestra.

30 DIC. 2013

SALIDA N.º 270

**Comité Ético
 de Investigación Clínica**
 Pabellón de Docencia
 Irunlarrea, 3
 31008 PAMPLONA
 Tfno. 848 42 24 95
 Fax 848 42 20 09

INFORME DEL COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA

Doña OLGA DÍAZ DE RADA PARDO, Secretaria del Comité Ético de Investigación Clínica de Navarra

CERTIFICA

Que en la sesión celebrada el día 23 de diciembre de 2013, el Comité examinó los aspectos éticos de:

Pyto 82/2013	
Adaptaciones ventilatorias, metabólicas y perceptivas al ejercicio en pacientes con Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica	
Presentado por: Pilar Cebollero Rivas	Centro: Complejo Hospitalario de Navarra

Procede emitir **INFORME FAVORABLE** para la realización de dicho proyecto, dado que el Comité ha considerado que se ajusta a las normas éticas esenciales y a los criterios deontológicos necesarios para el desarrollo del mismo.

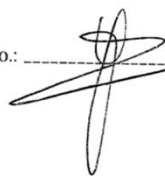
El CEIC, tanto en su composición como en los PNT, cumple con las normas de BPC (CPMP/ICH/135/95).

Que a la fecha de aprobación de dicho ensayo, la composición del CEIC era la siguiente:

Vicepresidente:	Juan Erviti López	Farmacia
Secretaría:	Olga Diaz de Rada Pardo	Med. Prevent. y Salud Pública
Vocales:	Idoia Gaminde Inda	Sociología
	Belén Sádaba Diaz de Rada	Farmacología Clínica
	Víctor Napal Lecumberri	Farmacia
	Victoria Gonzalez Toda	Asoc. Cons. Sta. M ^a la Real
	Sonsoles Martín Pérez	Enfermería
	Marta Fernández Lana	Derecho

Y para que así conste, expido el presente certificado en Pamplona, a veintitrés de diciembre de 2013,

Fdo.:



Gobierno de Navarra
 Departamento de Salud

 Comité Ético de
 Investigación Clínica

Así mismo, todos los participantes, previamente a la inclusión en el estudio, firmaron dos consentimientos informados, el primero sobre la libre participación en el estudio y el segundo específico e informativo sobre las pruebas de esfuerzo cardiopulmonar (cicloergómetro, tapiz rodante y test de marcha de seis minutos si procedía). A continuación, se muestra el primero de ellos específico de esta Tesis:

**INFORMACIÓN Y CONSENTIMIENTO INFORMADO DEL
PROYECTO DE INVESTIGACIÓN:**

*Título del proyecto: **Comparación de las pruebas de esfuerzo en pacientes diagnosticados de Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica según el método utilizado: cicloergómetro vs tapiz rodante.***

ANTECEDENTES Y PROPÓSITO DEL ESTUDIO

Uno de los síntomas que presentan los pacientes con EPOC (Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica) es la fatiga durante el esfuerzo. Una forma objetiva y sencilla de valorar el grado de fatiga y la limitación pulmonar durante el ejercicio físico es realizando una prueba de esfuerzo. Es un test incremental progresivo, discontinuo, hasta el agotamiento generalmente realizado en bicicleta ergométrica y a una cadencia constante de 60 revoluciones por minuto, con un protocolo de 0W+10W (1 minuto) para personas con enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Se finalizará el test cuando se pare voluntariamente, o cuando no pueda mantener la frecuencia de pedaleo y se medirá la tensión arterial al finalizar cada estadio. Se medirá el consumo máximo de oxígeno.

Generalmente las pruebas de esfuerzo neumológicas se llevan a cabo mediante una bicicleta, pero cada vez es más habitual realizar la prueba de esfuerzo mediante una cinta (tapiz rodante).

El Servicio de Neumología del Complejo Hospitalario de Navarra pone en marcha un estudio en el que pretendemos aportar nuevos datos que perfilen mejor las diferencias entre estas dos pruebas (bici y el tapiz).

Para ello, los pacientes incluidos en este estudio se realizarán en dos días diferentes una prueba de esfuerzo cardiorespiratoria mediante bicicleta o tapiz rodante. Antes de llevar a cabo estas pruebas se medirán distintas variables (cuestionarios de calidad de vida, datos espirométricos y nivel de actividad física) que nos servirán para evaluar posteriormente la relación con los resultados obtenidos en las pruebas de esfuerzo.

Los objetivos de este estudio son:

- 1) Describir y comparar las respuestas fisiológicas y perceptivas en pacientes diagnosticados de EPOC a los que se les realiza una prueba de esfuerzo mediante cicloergometría y en tapiz rodante.*
- 2) Identificar las principales limitaciones (causas por la que se detiene la prueba) durante el ejercicio máximo en pacientes diagnosticados de EPOC en función del ejercicio realizado (pedalear en un cicloergómetro o andar sobre un tapiz rodante)*
- 3) Individualizar la indicación del método utilizado (cicloergómetro o tapiz), al realizar una prueba de esfuerzo en este tipo de pacientes con EPOC según el objetivo de nuestro análisis.*
- 4) Relacionar parámetros fisiológicos objetivos y perceptuales subjetivos durante el esfuerzo con cuestionarios de control de la enfermedad.*
- 5) Correlacionar parámetros de exploración funcional respiratoria con la respuesta obtenida en las pruebas de esfuerzo realizadas mediante cicloergómetro y tapiz rodante.*
- 6) Correlacionar el nivel de actividad física medida mediante acelerómetros con los parámetros obtenidos en la prueba de esfuerzo en cicloergómetro y tapiz rodante*

CALENDARIO Y COMPONENTES DEL ESTUDIO

-La fecha prevista de inicio es Octubre de 2013.

El grupo de Pacientes acudirá en una primera visita al Servicio de Neumología Consulta de Exploración Funcional del CHN para realizar la prueba de esfuerzo en bicicleta y aproximadamente dos días después acudirá al mismo lugar a realizar la segunda

prueba de esfuerzo mediante tapiz rodante (se entrega un consentimiento informado específico para estas pruebas).

Antes de realizar las dos pruebas de esfuerzo se realizarán las siguientes pruebas en el servicio de Neumología del Complejo Hospitalario de Navarra (B):

-Valoración de la capacidad pulmonar (espirometría, pletismografía, test de difusión y medida de las presiones musculares). Es la valoración funcional habitual de nuestras consultas.

-Cuestionarios de control de la enfermedad.

Después de realizar las dos pruebas se medirá el nivel de actividad física. Para ello se usarán acelerómetros: son unos sensores similares a un podómetro (cuenta pasos) que miden los movimientos que se realizan a lo largo del día. Deberá llevarlo una semana conectado, retirándolo durante la noche. Es un aparato indoloro y que no produce efectos secundarios.

POSIBLES RIESGOS

El ejercicio puede aumentar en determinados momentos su sensación de falta de aire. Usted va a estar en todo momento controlado por personal médico y se disponen de los recursos necesarios para atenderle correctamente. Esta circunstancia se hace poco probable ya que los ejercicios los va a realizar monitorizado y además pueden interrumpirse sin problemas si usted así lo desea por presentar síntomas.

UTILIZACIÓN DE DATOS PERSONALES

Sus datos personales se utilizarán de forma protegida, esto es, únicamente el equipo investigador los conocerá y utilizará de forma codificada.

Tiene derecho a pedir información sobre los resultados que el estudio ha tenido en su caso particular. Para ello puede ponerse en contacto con su médico responsable.

CONTACTO

Dra. María Alfonso Imízcoz

Número de teléfono: 848-429833

Dirección: Servicio de Neumología. 5ª Planta del Hospital Virgen del Camino

CONSENTIMIENTO INFORMADO POR ESCRITO

Título del proyecto: Comparación de las pruebas de esfuerzo en pacientes diagnosticados de Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica según el método utilizado: cicloergómetro vs tapiz rodante.

Yo, -----(Nombre y apellidos)

He leído la hoja de información que se me ha entregado

He podido hacer preguntas sobre el estudio

He hablado con----- (nombre del investigador)

Comprendo que mi participación es voluntaria

Comprendo que puedo retirarme del proyecto:

1 cuando quiera

2 sin tener que dar explicaciones

3 sin que esto repercuta en mis cuidados médicos

Presto libremente mi conformidad para participar en el estudio

He recibido una copia firmada de esta hoja de información al paciente y consentimiento informado

Firma del paciente y fecha

He explicado la naturaleza y el propósito del estudio al paciente mencionado

Firma del investigador y fecha

2. Mediciones y variables

2.1 Evaluación clínica y funcional de reposo

En todos los pacientes se realizó una recogida de datos demográficos y una historia clínica detallada, recopilando antecedentes personales, comorbilidades, y tratamiento habitual. Además, previamente a la realización de las PECP, se llevó a cabo una exploración física completa y realización de electrocardiograma basal en reposo.

La recogida de **datos demográficos** incluía información sobre edad, nivel de estudios, profesión, cálculo del índice acumulado de tabaco, año en el que abandonó el hábito tabáquico, vacunación antigripal y tratamiento habitual. Se recogió el grado de disnea en situación basal según la mMRC (179) descrito a continuación:

0: ausencia de disnea al realizar ejercicio intenso.

1: disnea al andar de prisa en llano, o al andar subiendo una pendiente poco pronunciada.

2: la disnea le produce una incapacidad de mantener el paso de otras personas de la misma edad caminando en llano o tener que parar a descansar al andar en llano a su propio paso

3: la disnea hace que tenga que parar a descansar al andar unos 100 metros o pocos minutos después de andar en llano.

4: la disnea le impide salir de casa o aparece con actividades como vestirse o desvestirse.

Se realizó el cuestionario *CAT (COPD Assessment Test)*, específico para valoración de síntomas en pacientes con EPOC (180). Es un cuestionario auto-administrado, corto y sencillo para los pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica y una herramienta útil para valorar la calidad de vida en

estos enfermos. Consta de 8 preguntas que hacen referencia a diferentes dimensiones de la vida. Cada pregunta se puntúa del 0 (no hay repercusión de la enfermedad en la calidad de vida) al 5 (máxima repercusión de la enfermedad sobre la calidad de vida). Para obtener la puntuación final se suman todos los ítems y en función de la puntuación los clínicos pueden conocer la repercusión de la enfermedad en la vida del paciente, clasificando su impacto como bajo ≤ 10 , moderado 11-20, alto 21-30, muy alto 31-40.

A continuación, se adjunta el cuestionario CAT (figura 23):

Nunca toso	0 1 2 3 4 5	Siempre estoy tosiendo	
No tengo flema (mucosidad) en el pecho	0 1 2 3 4 5	Tengo el pecho completamente lleno de flema (mucosidad)	
No siento ninguna opresión en el pecho	0 1 2 3 4 5	Siento mucha opresión en el pecho	
Cuando subo una pendiente o un tramo de escaleras, no me falta el aire	0 1 2 3 4 5	Cuando subo una pendiente o un tramo de escaleras, me falta mucho el aire	
No me siento limitado para realizar actividades domésticas	0 1 2 3 4 5	Me siento muy limitado para realizar actividades domésticas	
Me siento seguro al salir de casa a pesar de la afección pulmonar que padezco	0 1 2 3 4 5	No me siento nada seguro al salir de casa debido a la afección pulmonar que padezco	
Duermo sin problemas	0 1 2 3 4 5	Tengo problemas para dormir debido a la afección pulmonar que padezco	
Tengo mucha energía	0 1 2 3 4 5	No tengo ninguna energía	

Figura 23. Cuestionario COPD Assessment Test (versión en castellano).

Todas las **pruebas de función pulmonar en reposo** se realizaron utilizándose el *Masterlab, Jaeger, Würzburg, Alemania*.

La espirometría forzada se realizó en situación basal y tras broncodilatación tras la administración de 400 µg de salbutamol mediante cartucho presurizado en 4 puffs separados por intervalo de 30 segundos.

Se realizó así mismo, la determinación de volúmenes pulmonares estáticos, resistencia de vías aérea y medición de la transferencia de monóxido de carbono (DLCO). La técnica de medición de la capacidad de difusión se realizó mediante el método de respiración única.

Se utilizaron valores de referencia para población mediterránea y criterios de aceptabilidad en todas las variables funcionales según la normativa europea (181,182).

Se realizó la calibración de cada aparato previamente a cada prueba. Las pruebas de función respiratoria fueron realizadas por técnicos expertos. A todos los pacientes se les instruyó para no tomar medicación broncodilatadora previamente a la realización de las pruebas, así mismo evitar comida abundante (2-4 horas antes), y ejercicio vigoroso al menos 30 minutos antes de las pruebas (61).

2.2 Evaluación funcional al esfuerzo: PECP

En este estudio se ha profundizado sobre tres tipos de pruebas de esfuerzo. Las pruebas se realizaron en días y orden diferentes de forma aleatoria, con un período de descanso entre cada prueba no superior a 7 días. Se comprobó previamente a cada prueba la estabilidad clínica del paciente.

Las pruebas realizadas han sido:

-PECP en cicloergómetro.

-PECP en tapiz rodante.

-Test de marcha de seis minutos.

Previamente a la realización de cada prueba se revisaron de forma oral y por escrito los consejos a los pacientes consistentes en: vestimenta y calzado

cómodo, comida ligera (no es recomendable el ayuno antes de la prueba), no haber realizado ejercicio intenso en las 2 horas previas a las pruebas, respetar los horarios de la toma de tratamiento. Se adjuntan las recomendaciones y el consentimiento informado específico de las PECP.



C/Irunlarrea, 3 – 31008 PAMPLONA-IRUÑA – Teléfono Centralita 848 42 22 22

CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA LA ERGOMETRÍA RESPIRATORIA

Nº Historia:

D./Dña.:

¿En qué consiste la ERGOMETRÍA RESPIRATORIA?

Con la prueba de esfuerzo cardiorespiratoria pretendemos evaluar la capacidad funcional del pulmón, corazón y vasos sanguíneos durante un esfuerzo progresivo. Se realiza en una bicicleta especial que permite valorar los posibles mecanismos que contribuyen a la limitación de la tolerancia al ejercicio. Puede aportar información muy útil en pacientes con moderado o severo riesgo de someterse a cirugía pulmonar. La prueba aporta un mayor conocimiento del grado de severidad y pronóstico de su enfermedad, así como una valoración objetiva de la capacidad para desarrollar un trabajo o esfuerzo.

¿Cómo se realiza?

Durante todo el ejercicio usted será evaluado por personal médico y sanitario que controlará los parámetros cardio-respiratorios (gases espirados, ventilación, ritmo cardíaco, tensión arterial, saturación de oxígeno). Mientras usted pedalea en la bicicleta llevará una mascarilla sobre boca y nariz, electrodos sobre el tórax, un manguito para la tensión arterial y un pulsioxímetro en un dedo de la mano. Se le someterá a cargas (nivel de intensidad/dificultad) progresivamente más altas hasta parar cuando se alcance un máximo de falta de aire, fatiga de piernas, dolor torácico u otro factor limitante. Se interrumpirá la prueba siempre que el Neumólogo lo considere necesario.

¿Qué riesgos tiene?

Habitualmente se tolera bien pudiendo ocasionar molestias como sensación de falta de aire, mareo o dolor en las piernas al llegar al máximo ejercicio tolerado, que suelen remitir al cesar el esfuerzo. Existen ciertos riesgos poco frecuentes, especialmente si se padece alguna enfermedad cardiaca o vascular previa, por lo que deberá indicarlo antes de la realización de la misma; entre ellos, alteraciones en el ritmo cardíaco, síncope o, como complicaciones más graves pero muy infrecuentes, el espasmo de glotis o el espasmo coronario. El riesgo de muerte es excepcional. Otros riesgos o complicaciones que podrían aparecer, dada su situación clínica o sus circunstancias personales

son: _____

En su actual estado clínico, los beneficios derivados de la realización de esta prueba superan los posibles riesgos. Por este motivo se le indica la conveniencia de que le sea practicada. Si aparecieran complicaciones, el personal médico y de enfermería que le atienden está capacitado y dispone de medios para resolverlas.

¿Existen otras pruebas alternativas?

No existen otras pruebas alternativas con similar información funcional. Algunas, como el test de marcha de seis minutos, dan información sobre la tolerancia al esfuerzo pero mucho más limitada, por lo que no puede considerarse equivalente ni sustitutiva.

¿Cómo debe acudir a la prueba?

Debe venir con ropa cómoda y calzado deportivo. Evitará comer, fumar o tomar café al menos dos horas antes de la prueba (no debe venir en ayunas).

A continuación, se detallan las características de cada prueba y se describen las variables analizadas en este trabajo.

2.2.1 Prueba de esfuerzo cardiopulmonar (PECP) en cicloergómetro

- **Equipo utilizado:** analizador de gases (Oxycon Delta Jaeger Care Fusion, Würzburg Germany®). Cicloergómetro: ergoline.
- **Protocolo del estudio:** en primer lugar, se prepara al sujeto subido en el cicloergómetro en posición cómoda. Se colocan los electrodos para el registro electrocardiográfico, el pulsioxímetro y la mascarilla con el neumotacógrafo. Se mide la presión arterial del paciente en reposo y se pregunta por el grado de disnea y molestias en extremidades inferiores mediante la escala de Borg.

Posteriormente, se realizan las mediciones en reposo durante 3 minutos, a continuación, las mediciones en el cicloergómetro con pedaleo sin carga durante un periodo de 3 minutos e iniciando posteriormente la fase incremental (10 vatios cada minuto de forma escalonada). Se detenía el incremento cuando el paciente presentaba una limitación por síntomas (disnea vs dolor en extremidades inferiores) y/o éste era incapaz de mantener una frecuencia de pedaleo en torno a 60 ciclos/minuto, así como criterios médicos de finalización

de la prueba (entre otros, por alcanzar la frecuencia cardiaca máxima). Una vez finalizado el ejercicio incremental se termina la prueba con la fase de recuperación, en la cual el paciente es animado a continuar pedaleando sin carga (61). A continuación, se muestran las fases del protocolo incremental (figura 24):

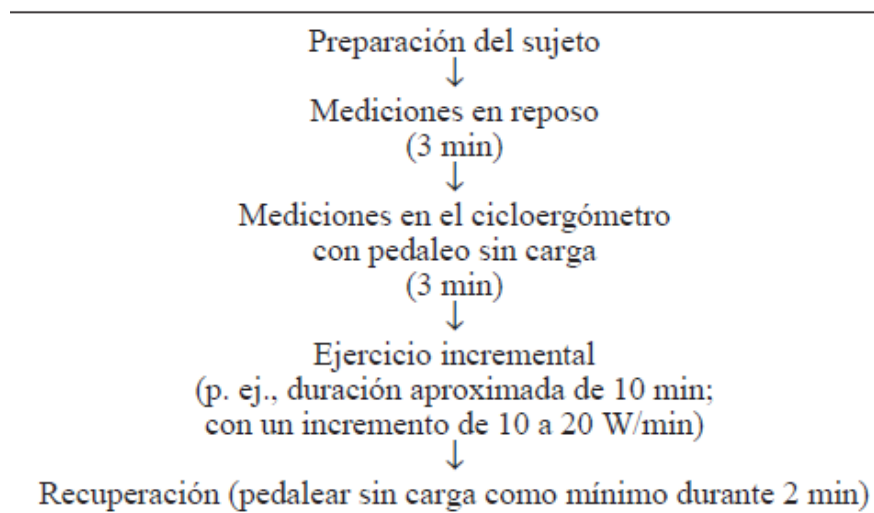


Figura 24. Fases del protocolo incremental.

▪ **Variables obtenidas:**

Respuestas fisiológicas: durante la PECP se obtienen numerosas variables de las cuales se han analizado en el presente trabajo las descritas a continuación:

-Trabajo mecánico en vatios (V): indica la cantidad de trabajo realizado por unidad de tiempo. Trabajo es la cuantificación física de la fuerza sobre una masa que causa su cambio de posición.

-Consumo de oxígeno (VO₂ en ml/min): es la diferencia de flujo de O₂ entre el gas inspirado y espirado, expresado en l/min.

-Consumo de CO₂ (VCO₂ en ml/min): es el flujo de dióxido de carbono exhalado desde el organismo a la atmósfera, por lo que mejor que consumo sería la definición de producción.

-Cociente de Intercambio Respiratorio (RER sin unidades): es el cociente entre la eliminación pulmonar de CO₂ y la captura pulmonar de O₂ ($RER = VCO_2 / VO_2$).

-Saturación de oxígeno (SatO₂ en %): se corresponde con el nivel de oxígeno en sangre.

-Ventilación minuto (Ve en l/min): es el volumen de gas espirado en un minuto.

-Equivalente de oxígeno (EqO₂ en ml/min): la cantidad de ventilación necesaria para obtener un un mililitro de oxígeno (VE / VO_2)

-Equivalente de dióxido de carbono (EqCO₂ en ml/min): la cantidad de ventilación necesaria para exhalar un mililitro de dióxido de carbono (VE / VCO_2)

-Reserva ventilatoria (RV en l/min): diferencia entre la ventilación máxima teórica (estimada como **máxima ventilación voluntaria**) y la ventilación minuto medida en ejercicio pico, o expresada como porcentaje de máxima ventilación voluntaria.

-Reserva cardiaca (HRR en %): la diferencia entre la frecuencia cardiaca teórica máxima (calculada mediante la fórmula: 220-edad) y el pico de frecuencia cardiaca máxima obtenido durante el ejercicio máximo expresado en tanto por cierto.

-Pulso de Oxígeno (VO₂/FC en ml): corresponde al consumo de O₂ por ciclo cardiaco. El pulso de O₂ es numéricamente igual al producto del volumen cardiaco y la diferencia de contenido arteriovenoso de O₂.

-Frecuencia respiratoria (FR): número de respiraciones por minuto.

-Frecuencia cardiaca (FC): número de latidos por minuto.

Respuestas perceptuales: han sido evaluadas mediante la escala de Borg (162). Esta escala mide el grado de molestias en extremidades inferiores

y el grado de disnea en una escala analógica visual que puntúa desde el 0 (nada de molestia ni de disnea) hasta el 10 (molestia y fatiga intensa/máxima). Previamente a iniciar la PECP (antes de pedalear en la fase de reposo de la PECP) el paciente respondía según la escala el grado de disnea y molestia en piernas. De la misma forma, al finalizar la prueba (al inicio de la fase de recuperación) el paciente volvía a responder según la escala para así realizar la comparación entre ambos momentos. La escala de Borg se analizó cada dos minutos en un subgrupo de pacientes, durante la realización de la prueba (en la fase de reposo, durante el ejercicio incremental y en la de recuperación).

2.2.2 Prueba de esfuerzo cardiopulmonar en tapiz rodante

- **Equipo utilizado:** mismo analizador de gases que en el cicloergómetro (Oxycon Delta Jaeger Care Fusion, Würzbug Germany®). Tapiz rodante: *modelo Proform PF power 795l*. Máxima pendiente: 15% y máxima velocidad: 15 km/hora.
- **Protocolo del estudio:** en primer lugar, se le recomienda al paciente que coloque los brazos en el pasamanos para mantener el equilibrio, pero sólo el contacto y sin apoyo pues el braceo puede aumentar los artefactos en la señal del ECG. Tras las mediciones en reposo (2-3 minutos) se inicia la prueba andando al mínimo posible 1 ó 1,5 km/h y posteriormente se comienza el protocolo de incremento de la intensidad de trabajo (vatios).

El protocolo utilizado en nuestro trabajo es el descrito por Porszasz y colaboradores (183). Cada minuto de ejercicio en el tapiz aumenta la inclinación de la rampa y la velocidad a la que se desliza la cinta. Tras alcanzarse el máximo, se continúa midiendo todas las variables durante los 3 minutos iniciales del periodo de recuperación.

A continuación, se presenta el protocolo con la equivalencia en vatios de la intensidad de trabajo (figura 25).

Duración del ejercicio incremental (min)	Valores de los parámetros de la prueba de ejercicio a carga constante			
	Velocidad		Pendiente	Intensidad de trabajo vatios
	millas/h	km/h	%	
0	0,9	1,5	1	3
1	0,9	1,5	2	6
2	0,9	1,5	3	8
3	0,9	1,5	5	14
4	1,4	2,2	5	21
5	1,4	2,2	7	29
6	1,8	2,9	7	39
7	1,8	2,9	8	44
8	2,3	3,7	8	55
9	2,3	3,7	9	62
10	2,7	4,4	9	75
11	3,2	5,1	9	87
12	3,6	5,9	9	99
13	4,1	6,6	9	112
14	4,5	7,3	9	124

Figura 25. Protocolo de ejercicio utilizado en la PECP en tapiz rodante.

- **Variables obtenidas:**

Son las mismas variables (fisiológicas y perceptuales) que las que se obtienen en la prueba de esfuerzo en cicloergómetro.

2.2.3 Test de marcha de seis minutos

- **Forma de realización:** se ha llevado a cabo en un pasillo de 30 metros, delimitado mediante unos conos. El examinador ha recordado al paciente que durante 6 minutos debe recorrer la mayor distancia posible. Este examinador ha acompañado al paciente durante toda la prueba por detrás de tal forma que el paciente es quien impone la velocidad de la marcha.

Para controlar el sesgo de aprendizaje, tras finalizar la prueba y después de 20 minutos de descanso se ha repetido de nuevo, contabilizando la prueba con mayor distancia recorrida (61).

- Variables obtenidas:

Respuestas fisiológicas:

-Distancia recorrida (metros): se han seleccionado los metros de la prueba en la que se ha caminado una distancia mayor.

-SatO2 (%): se ha registrado al inicio y al final de la prueba.

-Presión arterial (mmHg): se ha registrado al inicio y al final de la prueba.

-Frecuencia cardiaca (latidos/minuto): se ha registrado al inicio y al final de la prueba.

Respuestas perceptuales: se han analizado mediante escala de Borg (162). Esta escala ha sido respondida por el paciente al iniciar la prueba (inmediatamente anterior a empezar a andar) y al finalizar la misma.

2.3 Evaluación de la hiperinsuflación dinámica (HD)

Se ha evaluado la HD mediante la determinación de la capacidad inspiratoria al inicio (fase de reposo) y al finalizar la prueba de esfuerzo (fase de recuperación) en cada una de las tres pruebas descritas previamente: *cicloergómetro, tapiz rodante y test de marcha*.

Realización de la maniobra de capacidad inspiratoria: todos los pacientes habían sido previamente instruidos en la correcta realización de la maniobra, y llevaron a cabo determinaciones de prueba para que la maniobra les resultara familiar y fuera reproducible antes de iniciar la PECP. Los pacientes siempre

fueron supervisados por técnicos experimentados en la realización de dicha maniobra.

El procedimiento de realización de la capacidad inspiratoria ha sido el siguiente: en situación de reposo y con la mascarilla ya colocada tras realizar, entre cuatro a seis respiraciones a volumen corriente y encontrándose el paciente a volumen pulmonar tele-espírico, el sujeto, es animado a inspirar todo el aire posible hasta su capacidad pulmonar total (CPT), para espirar el aire posteriormente (125, 184). Previamente a cada maniobra, el paciente es avisado de cuándo deberá realizar la inspiración (*“en la siguiente respiración va a inspirar todo el aire que pueda hasta llenarse y luego lo expulsa”*). Tras aproximadamente un minuto de la primera determinación, y cuando el patrón respiratorio es constante a volumen corriente el paciente es animado a realizar una segunda maniobra de capacidad inspiratoria hasta un total de tres maniobras reproducibles ($\pm 10\%$ o ± 100 ml), con un máximo de cinco. Se calcula la media de las tres más altas, debiendo estar estos tres valores en un rango de $\pm 10\%$ respecto a la media calculada, para asegurar la reproducibilidad de la maniobra. El valor de la CI es la media de las dos maniobras más altas. Se ha analizado tanto los valores absolutos de la CI (medido en litros) como en porcentaje respecto a la Capacidad Pulmonar Total (CPT).

Tras finalizar la fase incremental se repetía la maniobra de CI.

2.4 Evaluación de fuerza y fatiga muscular

2.4.1 Evaluación de la fuerza muscular mediante dinamometría

Para la medición de la fuerza muscular del cuádriceps (cicloergómetro y en tapiz rodante) se utilizó un dinamómetro modelo *micro FET2 (Hoggan®)*.

Las determinaciones se realizaron al inicio y al final de las pruebas. Este dinamómetro se conectó con una cincha que sujetaba la extremidad inferior derecha, inmediatamente por encima del tobillo con el paciente sentado formando sus piernas un ángulo de 90° respecto a la camilla. Se solicitaba del

paciente, tras previo aviso, que realizara una contracción máxima de extensión de la pierna y se medía la fuerza sobre el dinamómetro durante esta extensión máxima durante 5 segundos.

Se llevaron a cabo de tres a cinco maniobras y el valor final se calculó por la media de las tres mediciones mayores (185). Todas las mediciones han sido realizadas por el mismo técnico entrenado para ello.

2.4.2 Evaluación de la fatiga muscular mediante estimulación magnética: Twitch

El twitch del cuádriceps (TwQ) se midió según la técnica de Polkey (170) con un equipo Magstim 200. Se realizó en ambas extremidades, previamente a la medición de la contracción máxima voluntaria (MCV). Durante los 20 minutos previos a las maniobras los sujetos descansaban en una camilla que permite el reposo en decúbito con las rodillas flexionadas a 90 grados y las piernas colgadas libremente, sin apoyo en un extremo. El tobillo de la pierna a evaluar fue rodeado por una cincha inextensible conectada longitudinalmente en el eje de extensión de la pierna a un dinamómetro Biopac TSD 121C.

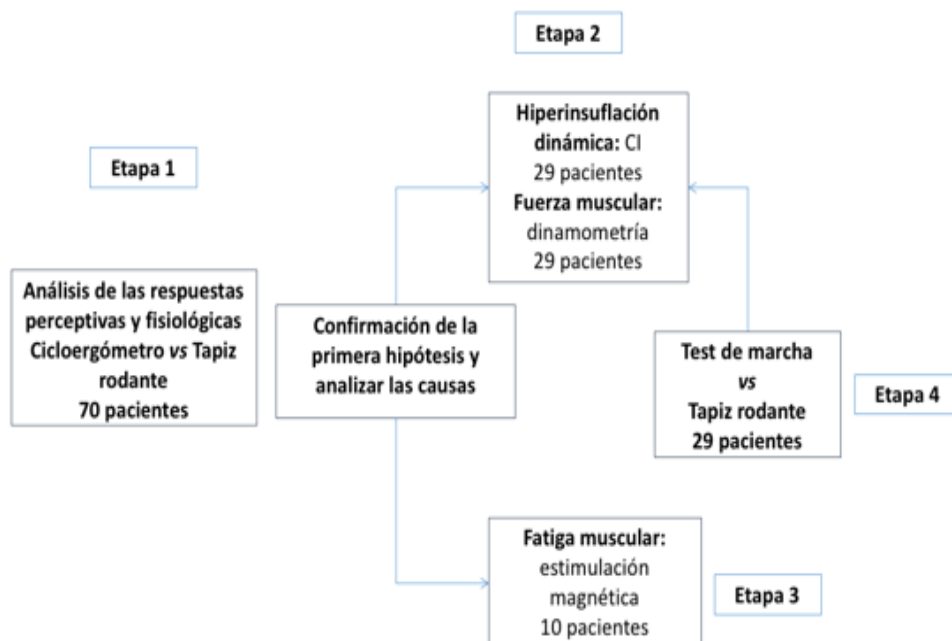
La señal era amplificada por un sistema BIOPAC (Biopac System, La Jolla CA, USA), enviada a un PC y procesada mediante un Software AcqKnowledge® (Biopac System, La Jolla CA, USA) de poligrafía digital, previamente calibrado. La realización del TwQ (Twitch no potenciado del cuádriceps) se iniciaba tras un descanso durante al menos 20 minutos antes de la estimulación. Para la medición del TwP (Twitch potenciado) la maniobra se calculó 5 segundos después de una contracción voluntaria máxima de duración de 5 segundos. El estímulo supramáximo del TwQ fue confirmado mediante la medición de la fuerza generada. Para las tensiones de contracción no potenciada y potenciada, se utilizó, la media de cinco estímulos al 100% de potencia magnética de salida.

La máxima contracción voluntaria (MCV) se midió tras cinco esfuerzos máximos de contracción isométrica (intentos de extensión) en la misma camilla y posición descritas, en decúbito, con rodillas flexionadas a 90°.

3. Diseño por etapas de desarrollo: análisis de subgrupos

Estudio descriptivo analítico realizado de forma prospectiva en el que se incluyeron pacientes durante un periodo de cuatro años. En el estudio participó el equipo médico y personal de enfermería del Servicio de Neumología del Complejo Hospitalario de Navarra y del Hospital Universitario de Cruces, así como miembros docentes de la Universidad Pública de Navarra.

El diseño del estudio se realizó en diferentes fases de tiempo, definiendo en función del tiempo las distintas etapas:



- En una **primera etapa** se incluyeron 70 pacientes con diagnóstico de EPOC evaluándose las respuestas fisiológicas y perceptuales (al principio y al final de cada prueba) en función del método empleado para llevar a cabo la PECP (cicloergómetro y tapiz rodante). En un subgrupo de 41/79 pacientes pudieron recogerse además las respuestas perceptuales cada dos minutos durante la fase incremental.
- En una **segunda etapa**, con el objeto de analizar la causa de los hallazgos encontrados en la primera etapa, en 29/79 pacientes, se evaluó la hiperinsuflación dinámica y fuerza muscular en extremidades inferiores en ambas pruebas (cicloergómetro vs tapiz rodante).
- En una **tercera etapa**, para corroborar los hallazgos obtenidos en la segunda etapa, en 9 pacientes se evaluó la fatiga muscular (TwQ) antes y después del cicloergómetro y el tapiz rodante.
- En una **cuarta etapa**, para comprobar si los hallazgos del tapiz rodante eran similares a otras pruebas de caminar, en 29/79 pacientes se comparó las respuestas fisiológicas y perceptivas durante dos test de caminar: test de marcha en 6 minutos y tapiz rodante.

El protocolo empleado ha constado de tres o cuatro visitas en función de la etapa en la que el paciente estaba incluido.

- **Visita 0 (de reclutamiento):** los pacientes fueron reclutados de la consulta de neumología de los centros participantes en el estudio. En dicha consulta se administraron los consentimientos informados y se entregó una copia al paciente y otra para el equipo investigador.

- **Visita 1:** se llevó a cabo una historia clínica reglada, exploración física detallada y se recogió información sobre los datos demográficos, disnea en situación basal según mMRC y realización de cuestionario CAT. Además, se realizaron las pruebas de función respiratoria (espirometría basal y broncodilatada, pletismografía basal y capacidad de difusión).
- **Visita 2:** se realizó la prueba de esfuerzo cardiopulmonar en tapiz rodante o cicloergómetro. El orden de cada una de las pruebas se llevó a cabo de forma aleatoria. Así mismo se realizaba la medición de la HD y fuerza/fatiga muscular en aquellos pacientes cuando procedía.
- **Visita 3:** se realizó la prueba de esfuerzo cardiopulmonar no realizada en la visita 2 (cicloergómetro o tapiz rodante).
- **Visita 4:** subgrupo de pacientes que realizaron el test de marcha de seis minutos.

4. Análisis estadístico

Estudio descriptivo en el que se ha utilizado para su análisis el programa estadístico *Statistical Package for Social Sciences (SPSS)® versión 20*. En la elaboración del análisis estadístico ha colaborado la unidad de asesoramiento estadístico y epidemiología de los hospitales en los que se ha llevado a cabo el trabajo.

Los resultados descriptivos se han expresado en medias con sus respectivas desviaciones estándar y porcentajes cuando ha procedido.

Se ha realizado previa comprobación de la normalidad, análisis univariante con t student para muestras relacionadas y test de McNemar en función de las variables seleccionadas en el análisis.

En el análisis de pacientes en la que la muestra ha sido escasa (menos de 30 pacientes incluidos) se ha realizado test no paramétricos para muestras emparejadas (test de Wilcoxon) y cálculo del *bootstrap* (186,187), para obtener diferencias entre medias y valores de significación simulados (sim p-val). El método de *bootstrap* fue desarrollado para lograr estimaciones más precisas en los casos en que las muestras sean pequeñas. En consecuencia, se generaron 10.000 muestras a partir de la muestra original, aumentando la potencia estadística.

Cuando ha procedido se ha calculado los coeficientes de correlación de Pearson.

Un valor de $p < 0,05$ ha sido considerado como estadísticamente significativo.

RESULTADOS

1. Descripción de la población estudiada: características generales

Se han incluido un total de 79 pacientes (68 hombres y 11 mujeres), de edad media 65 ± 7 años diagnosticados de EPOC (FEV1 medio: $51 \pm 13\%$) en fase estable.

Todos los pacientes incluidos han sido ex fumadores, con una media de índice acumulado de paquetes/año de 55 ± 21 . Los pacientes presentaron un índice de masa corporal (IMC) de 28 ± 5 kg/m² que corresponde a sobrepeso. La disnea en situación basal según la escala mMRC fue de 1.5 ± 0.8 sobre 4. En 29 de los 79 pacientes se pudo analizar el cuestionario COPD Assesment Test (CAT) con una puntuación media de 11 ± 5 .

Todos los pacientes realizaban tratamiento broncodilatador con un fármaco anticolinérgico de larga duración y 30 pacientes además se encontraban en tratamiento con un fármaco agonista β_2 . El resto (49 pacientes) realizaban tratamiento con triple terapia inhalada, es decir, además del anticolinérgico, con terapia combinada (agonista β_2 y corticoide inhalado).

Ningún paciente presentaba enfermedad musculoesquelética grave-moderada ni enfermedad neurológica. Veinticinco pacientes tenían diagnóstico de fibrilación auricular crónica estable y 10 pacientes tenían antecedente de cardiopatía isquémica crónica, no considerándose estos antecedentes como criterios de exclusión.

En la tabla 9 que a continuación se muestra, se presentan las características generales de los pacientes incluidos.

Tabla 9. Características generales

Sexo (mujeres/hombres)	11/68
Edad (años)	65 ± 7,7
IA (paquetes-año)	55 ± 21
IMC (Kg/m²)	28 ± 5
Disnea (escala mMRC)	1,5 ± 0,8
FEV₁/CVF	57 ± 13
FEV₁ post BD (ml)	1528 ± 425
FEV₁ (%predicho)	51 ± 13
CPT (litros)	7,01 ± 1,3
CPT (%predicho)	(112 ± 23)
VR/CPT	50 ± 6,5
DLCO (%)	62 ± 22
KCO (%)	81 ± 25
Sat O₂ basal (%)	95 ± 2

Los resultados se muestran como medias ± DE. IMC: índice de masa corporal; CAT: COPD Assesment Test; FEV₁ post BD: volumen espiratorio forzado en el primer segundo post broncodilatación; CPT: capacidad pulmonar total; VR: volumen residual; DLCO: capacidad de difusión del monóxido de carbono; Sat O₂: saturación de oxígeno medida por pulsioximetría.

2. Resultados por etapas de desarrollo

2.1 Etapa 1: respuestas fisiológicas y perceptivas en cicloergómetro y tapiz rodante

2.1.1 Respuestas fisiológicas

Los pacientes alcanzaron similar intensidad de trabajo en ambas pruebas, finalizando con una media en ambas pruebas de 14 ± 3 minutos. De manera global, se observan diferencias estadísticamente significativas en la respuesta en ambas pruebas, así, el consumo de oxígeno (VO_2) máxima medio se encuentra más elevado en la PECP realizada mediante tapiz (19,6 ml/kg/min) que en el cicloergómetro (17,5 ml/kg/min) ($p < 0,05$). Además, se observa mayor caída en la saturación de oxígeno ($SatO_2$) en el ejercicio realizado mediante tapiz que en cicloergómetro (90% vs 92%). No encontramos diferencias en otros parámetros como frecuencia cardíaca (FC) máxima, ni en la ventilación por minuto (VE') si analizamos los datos de manera global (tabla 10).

Tabla 10. Mediciones globales durante las PECP en cicloergómetro y tapiz

Variable	Cicloergómetro	Tapiz	IC (95%)	p
VO_2 pico (ml/Kg/min)	17,5 \pm 4,5	19,6 \pm 5,1	-2,7; -1,3	<0,05
FC Máxima (latidos/minuto)	130 \pm 16	131 \pm 14	-4,5; 1,4	0,3
Ventilación (litros/minuto)	46,4 \pm 12	46,7 \pm 14	-2,2; 1,7	0,7
Sat O₂ (%)	92 \pm 3	90 \pm 3	1,5; 2,6	<0,05

Los datos son expresados en medias \pm DE. Se expresan los intervalos de confianza al 95% (IC) y la significación estadística (p). VO_2 pico: consumo pico de oxígeno; FC: frecuencia cardíaca; $SatO_2$: saturación de oxígeno medida por pulsioximetría.

La correlación del consumo de oxígeno máximo entre ambas pruebas es de $R^2=0,63$; $p>0,05$ (figura 26).

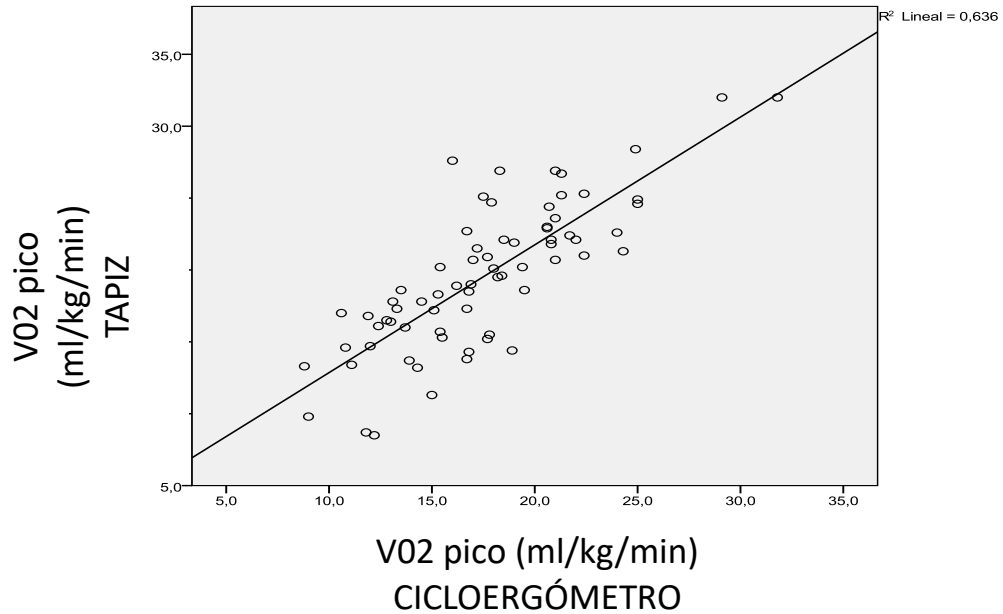


Figura 26. Correlación en el VO_2 pico en función del método empleado

A continuación, se presenta el análisis de los datos de forma pareada (tabla 11). Se observan diferencias estadísticamente significativas en el VO_2 , VE y FC.

Tabla 11. Mediciones pareadas durante las PECP en cicloergómetro y tapiz

Variable	Cicloergómetro	Tapiz	p
VO₂ pico (ml/Kg/min)	19,5±2,3	21,9±1,6	0,028
FC Máxima (latidos/minuto)	132±3	135±4	0,027
Ventilación (litros/minuto)	56,6±7,4	62,8±6,6	0,027
Sat O₂ (%)	92±3	90±3	<0,05

Los datos son expresados en medias \pm DE. Se expresa la significación estadística (p).
 VO₂ pico: consumo pico de oxígeno; FC: frecuencia cardiaca; SatO₂: saturación de oxígeno medida por pulsioximetría.

Respuestas metabólicas y de intercambio gaseoso

En el análisis del consumo de oxígeno (VO₂) se observa una diferencia estadísticamente significativa en todos los puntos de la carga de trabajo (a 20, 40, 60, 80 y 100 vatios) tal y como se refleja en la figura 27 y en la tabla 12. No hay diferencias al inicio de la prueba (fase de reposo):
 VO₂media cicloergómetro=5,45±0,72ml/kg/min vs VO₂media tapiz rodante=5,54±0,82 ml/kg/min; p:0,44.

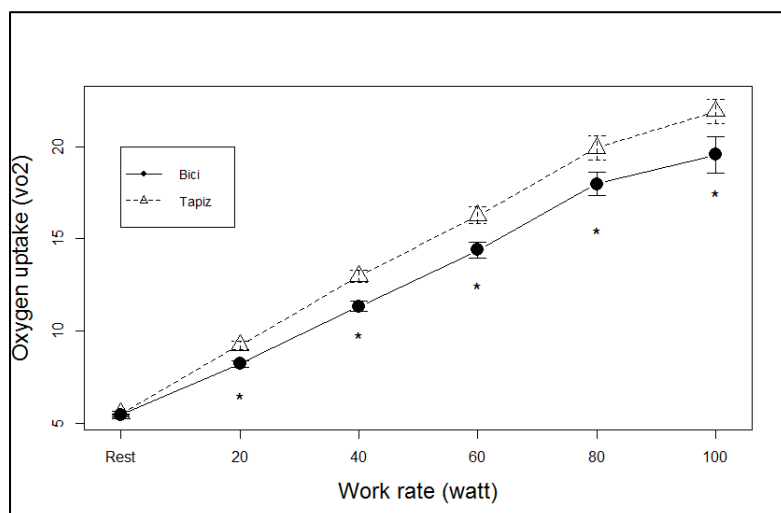


Figura 27. Análisis de la respuesta de consumo de oxígeno mediante datos emparejados en función de la carga de trabajo y tipo de prueba (cicloergómetro o tapiz rodante).

En el análisis de los Equivalentes de oxígeno (EqO_2), se observan diferencias significativas a lo largo de toda la pendiente en función de la carga de trabajo (incluso en la fase de reposo) excepto, con una carga de trabajo de 100 vatios, donde no se han encontrado diferencias estadísticamente significativas (EqO_2 cicloergómetro_{100 vatios} = $42,50 \pm 4,32$ vs EqO_2 tapiz rodante_{100 vatios} = $44,50 \pm 4,41$; p : 0,79), figura 28-A.

No se han encontrado diferencias significativas a ningún nivel a lo largo de toda la pendiente en los Equivalentes de CO_2 ($EqCO_2$), figura 28-B.

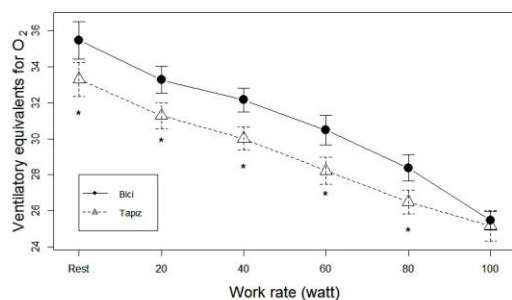
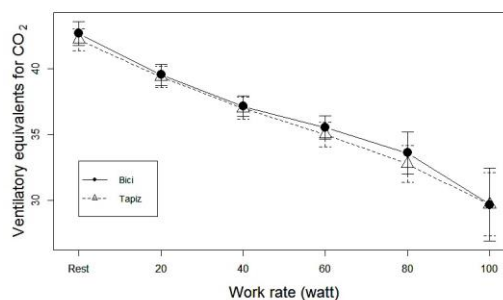
28-A. EqO₂28-B. EqCO₂

Figura 28. Análisis de las respuestas de los equivalentes (EqO₂ y EqCO₂) mediante datos emparejados en función de la carga de trabajo y tipo de prueba (cicloergómetro o tapiz rodante).

Respuestas cardíacas

La frecuencia cardíaca (FC) se comporta de forma similar en ambas pruebas, pero desde cargas bajas de trabajo (20 vatios) existen diferencias significativas en ambas pruebas, alcanzando una mayor FC en el tapiz rodante que en el cicloergómetro (figura 29).

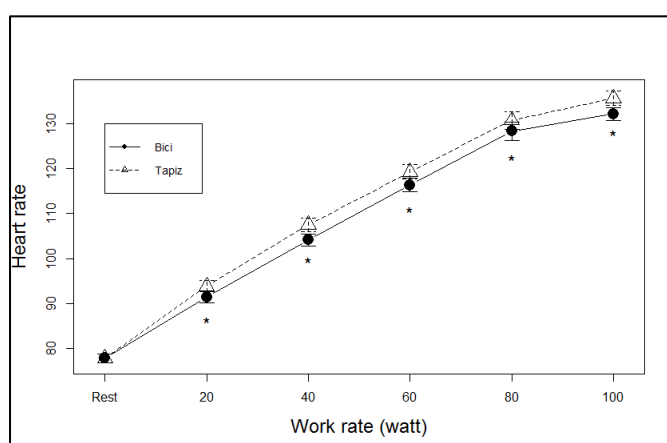


Figura 29. Análisis de la respuesta de la frecuencia cardíaca mediante datos emparejados en función de la carga de trabajo y tipo de prueba (cicloergómetro o tapiz rodante).

Respuestas ventilatorias

En el análisis de la ventilación (VE), existen diferencias estadísticamente significativas en todos los puntos de corte en función de la carga de trabajo (a 20, 40, 60, 80 y 100 vatios) excepto en la fase de reposo (figura 30).

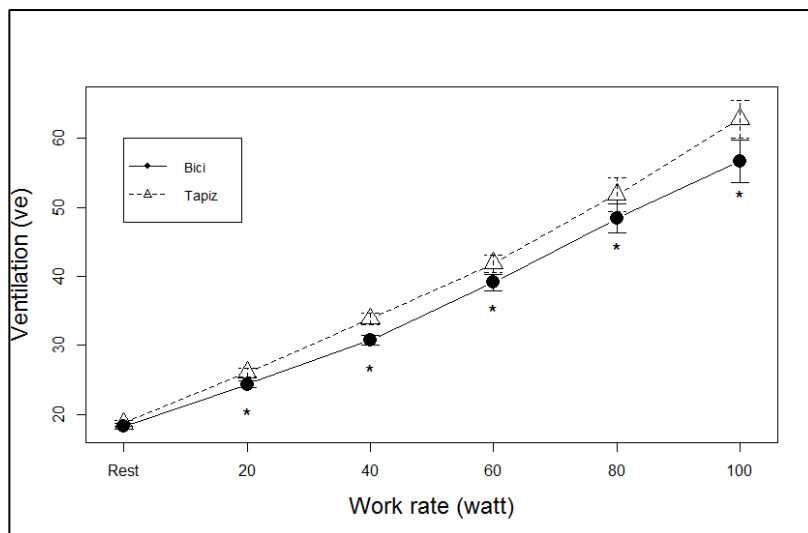


Figura 30. Análisis de la respuesta de ventilación mediante datos emparejados en función de la carga de trabajo y tipo de prueba (cicloergómetro o tapiz rodante).

Tal y como queda reflejado en la figura 31 y tabla 12, existen diferencias en la frecuencia respiratoria (FR) en todos los puntos de corte, alcanzando en el tapiz FR mayores con similar carga de trabajo que en el cicloergómetro.

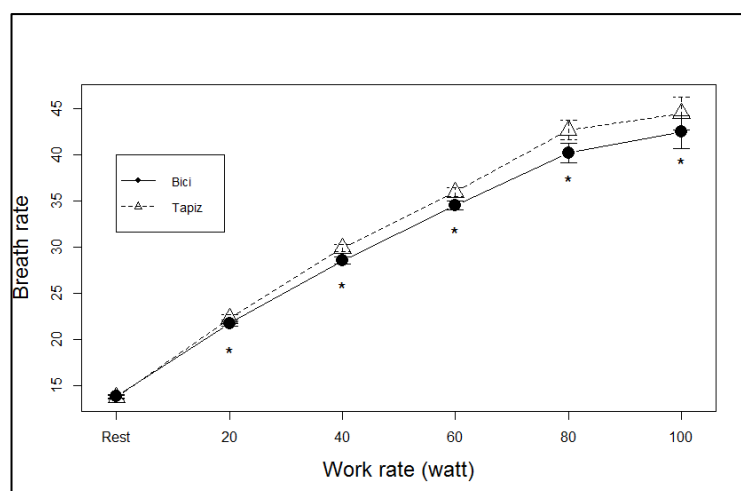


Figura 31. Análisis de la respuesta de frecuencia respiratoria mediante datos emparejados en función de la carga de trabajo y tipo de prueba (cicloergómetro o tapiz rodante).

Tabla 12. Análisis de los datos emparejados en función de la carga de trabajo

		REPOSO	20 VATIOS	40 VATIOS	60 VATIOS	80 VATIOS	100 VATIOS
VO ₂ (ml/kg/min)	C	5,45±0,72	8,22±1,41*	11,33±2,31*	14,39±3,22*	17,97±3,18*	19,55±2,35*
	T	5,54 ±0,82	9,23±1,79*	12,96±2,62*	16,27±3,50*	19,91±3,24*	21,91±1,59*
Eq O ₂	C	35,45±8,44*	33,26±6,09*	32,15±5,26*	30,49±5,93*	28,38±3,42*	25,45±1,41
	T	33,29±7,53*	31,28±5,79*	30,01±5,21*	28,23±5,47*	26,50±3,15*	25,17±2,22
Eq CO ₂	C	42,67±7,27	39,52±6,49	37,13±6,29	35,51±6,47	33,59±7,40	29,67±7,31
	T	42,20±6,74	39,37±6,66	37,00±6,52	35,00±6,77	32,76±6,50	29,70±6,29
FC (lat/min)	C	77±8	91±10*	104±11*	116±12*	128±10*	132±3*
	T	77±8	93±11*	107±12*	119±12*	130±10*	136±5*
FR (resp/min)	C	14±2	22±3*	28±3*	34±4*	40±5*	42±4*
	T	14±1	22±3*	29±3*	36±3*	42±5*	45±4*
VE (litros/min)	C	18,28±3,43	24,38±4,48*	30,80±6,14*	39,15±8,99*	48,40±10,66*	56,66±7,44*
	T	18,69±3,59	26,07±4,95*	33,87±6,79*	41,89±9,62*	51,84±12,35*	62,83±6,64*

Se expresan las medias ± DE. En la fila superior se muestran los valores correspondientes al cicloergómetro (C) y en la inferior los del tapiz rodante (T). p<0,05 se expresa mediante * VO₂: consumo de oxígeno; EqO₂: equivalentes de oxígeno; Eq CO₂: equivalentes de dióxido de carbono; FC: frecuencia cardiaca; FR: frecuencia respiratoria; VE: ventilación.

2.1.2 Respuestas perceptivas

De manera global, la sensación de disnea fue mayor al finalizar el ejercicio en tapiz que en cicloergómetro siendo esta diferencia estadísticamente significativa (p: 0,02). El valor medio de disnea al finalizar la prueba en tapiz fue de 6,8±2 vs 5,9±2,2 mediante cicloergómetro. De forma similar, encontramos una diferencia significativa en la escala de Borg de molestias en piernas al finalizar las pruebas, siendo más elevada tras el cicloergómetro: 6,7±2,3 vs 4,6±2,4 en el tapiz.

Tabla 13. Respuestas perceptivas en las PECP

	Cicloergómetro	Tapiz
Razón de detener la prueba (nº pacientes):		
-Disnea	22	58
-Molestias piernas	35	5
-Ambas	13	7
Media Borg al finalizar PECP		
-Disnea	5,9±2,2*	6,8±2,0*
-Molestias piernas	6,7±2,3*	4,6±2,4*

En la primera parte de la tabla 3 se muestran el número de pacientes que finalizan la PECP por disnea, molestias en las piernas o ambas. En la segunda parte de la tabla 3 se expresa la media \pm DE de la causa para finalizar el ejercicio medido en la escala de Borg. *: $p < 0,05$.

Como se observa en la tabla 13, en el tapiz, el 83% de los pacientes finalizan la prueba por disnea, mientras que sólo un 7%, la terminan por molestias en las extremidades inferiores. En el cicloergómetro, en el 50% de los pacientes el dolor de miembros inferiores fue el síntoma dominante, un 31% finalizó la PECP por disnea, y un 19% por ambos síntomas (figura 32).

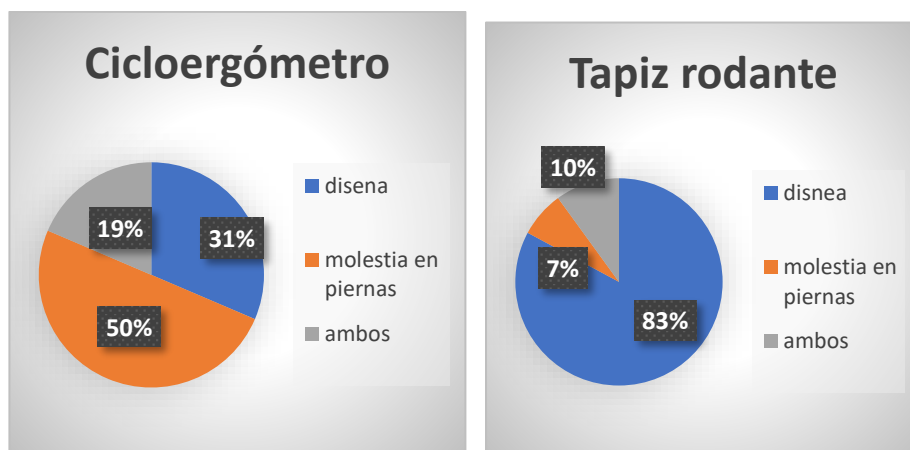


Figura 32. Razón de detener la PECP (número de pacientes). Se expresa mediante gráfico de sectores la causa (expresado en números absolutos y en %) por la que finalizan la PECP en función del método seleccionado (cicloergómetro vs tapiz rodante).

2.1.3. Respuestas perceptivas durante el ejercicio a diferentes niveles de carga

En 41 pacientes, además de las determinaciones al inicio y al finalizar el ejercicio, se ha recogido cada 2 minutos las respuestas perceptuales, disnea y dolor en piernas. Se observan diferencias estadísticamente significativas a nivel de la molestia en extremidades inferiores en todos los puntos del tiempo en función de la carga de trabajo (figura 33-A), sin embargo, en la disnea no existen diferencias significativas (tan sólo a 20 vatios de carga) aunque existe una tendencia de un mayor grado de disnea en el tapiz que en el cicloergómetro (figura 33-B).

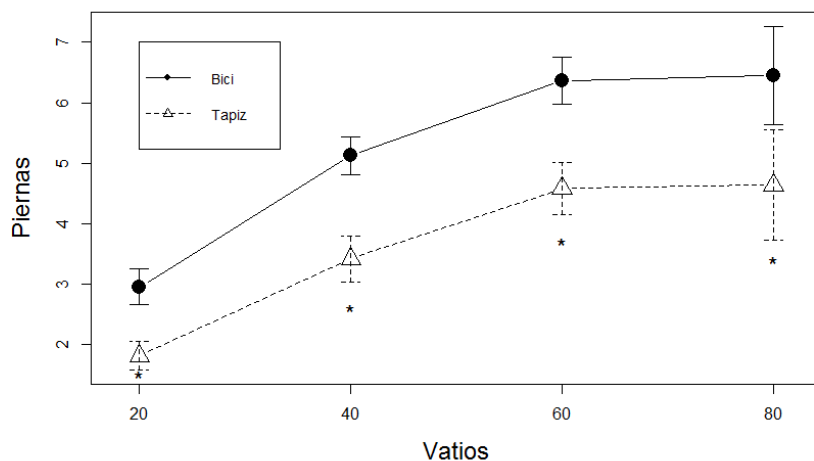
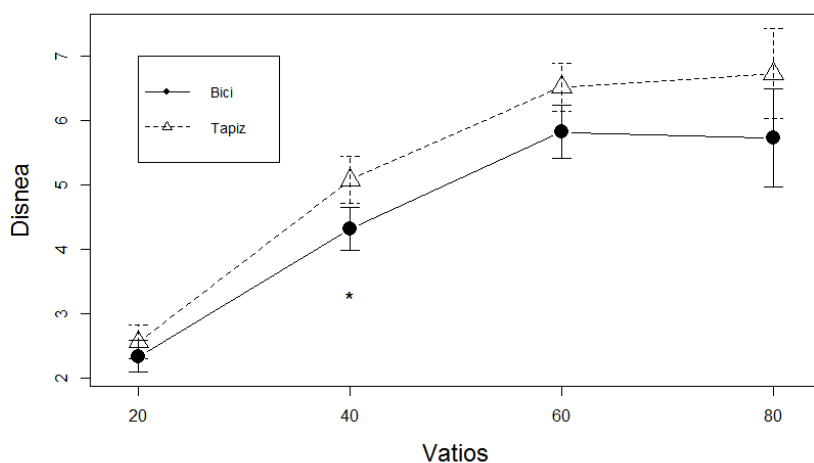
33-A

Figura 33: respuestas perceptuales en función de la intensidad de trabajo (vatios). Realizado sobre 41/79 pacientes.

33-A: se expresa las molestias en piernas (eje de ordenadas) siendo significativo (* $p < 0,05$) en 20, 40, 60 y 80 vatios.

33-B

33-B: se expresa el grado de disnea (eje de ordenadas). A 40 vatios se observa una diferencia estadísticamente significativa (* $p < 0,05$).

Se ha analizado el consumo de oxígeno en función del grado de disnea y de las molestias en las piernas. En ninguna de ellas existen diferencias estadísticamente significativas, siendo en ambos tipos de ejercicio (tapiz y cicloergómetro) las respuestas similares (figura 34-A/B).

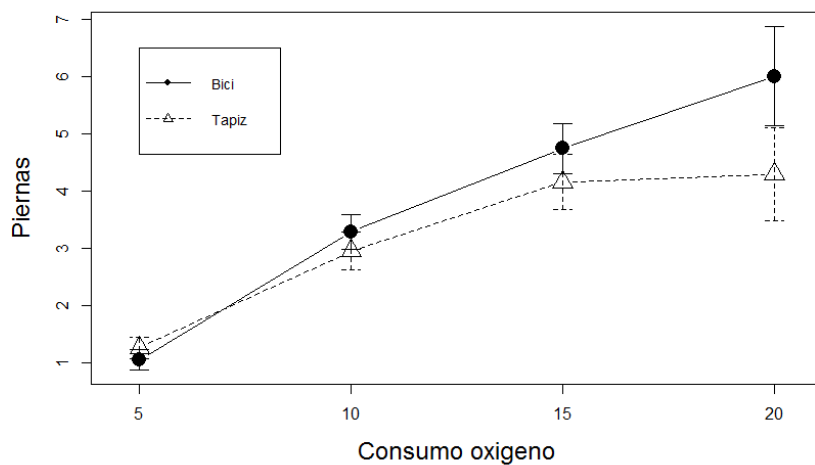
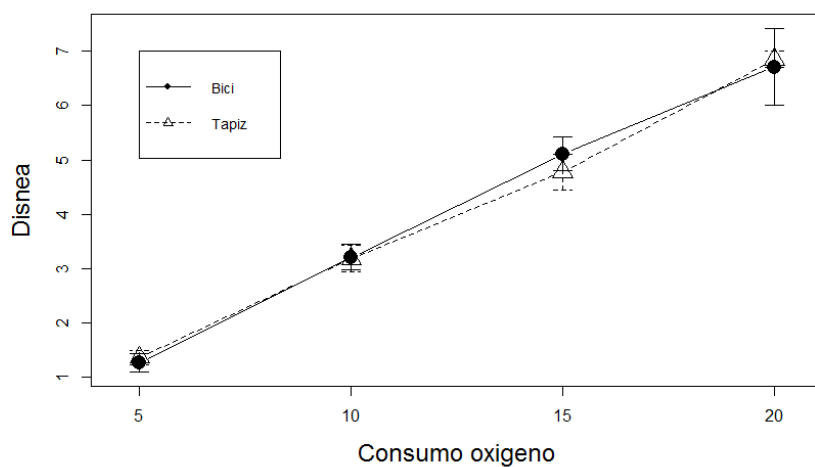
34-A**34-B**

Figura 34: respuestas perceptuales en función del consumo de oxígeno (ml/kg/min). Realizado sobre 41/79 pacientes

34-A: se expresa las molestias en piernas (eje de ordenadas) no encontrando en ningún punto de corte en función del consumo de oxígeno, diferencias significativas ($p > 0,05$).

34-B: se expresa el grado de disnea (eje de ordenadas). No se observan diferencias estadísticamente significativas en ningún punto de corte en función del consumo de oxígeno ($p > 0,05$).

2.2 Etapa 2: hiperinsuflación dinámica y fuerza muscular

Las características generales de los 29 pacientes estudiados han sido las siguientes: edad media $68 \pm 5,8$ años, FEV1 medio: $2,43 \pm 3,8$ litros ($57 \pm 11\%$ del valor teórico). En el análisis de las respuestas fisiológicas, de manera global, en este subgrupo de pacientes, se obtuvo un VO_2 pico en cicloergómetro $19,8 \pm 4$ vs $21,8 \pm 5$ en tapiz ($p < 0,05$). Los valores de $SatO_2$ en cicloergómetro: 91 ± 3 vs $89\% \pm 3$ en tapiz ($p < 0,05$). En la tabla 14 se puede observar el análisis de los datos de forma emparejada.

Tabla 14. Análisis de los datos emparejados en función de la carga de trabajo (29/70 pacientes)

		REPOSO	20 VATIOS	40 VATIOS	60 VATIOS	80 VATIOS	100 VATIOS
VO_2 (ml/kg/min)	C	$5,33 \pm 0,58$	$8,50 \pm 1,29^*$	$12,39 \pm 2,35^*$	$15,68 \pm 2,81^*$	$19,35 \pm 2,53^*$	$20,34 \pm 1,50^*$
	T	$5,36 \pm 0,61$	$9,62 \pm 1,68^*$	$14,27 \pm 2,29^*$	$18,20 \pm 3,05^*$	$21,82 \pm 2,29^*$	$22,34 \pm 1,35^*$
Eq O_2	C	$29,67 \pm 6,94$	$30,23 \pm 5,37$	$30,35 \pm 4,25$	$28,60 \pm 4,82$	$27,73 \pm 3,44$	$25,40 \pm 1,53$
	T	$29,58 \pm 6,92$	$29,76 \pm 4,87$	$30,03 \pm 4,78$	$28,96 \pm 5,13$	$27,49 \pm 3,36$	$25,60 \pm 2,10$
Eq CO_2	C	$41,30 \pm 7,21$	$37,83 \pm 7,15$	$34,82 \pm 5,69$	$33,37 \pm 6,65$	$32,16 \pm 8,20$	$27,84 \pm 8,06$
	T	$42,03 \pm 7,44$	$38,30 \pm 7,24$	$35,37 \pm 6,69$	$33,83 \pm 7,45$	$32,27 \pm 7,98$	$28,06 \pm 6,84$
FC (lat/min)	C	73 ± 7	86 ± 10	$99 \pm 10^*$	$111 \pm 9^*$	124 ± 8	$131 \pm 3^*$
	T	72 ± 8	88 ± 9	$101 \pm 10^*$	$114 \pm 9^*$	126 ± 7	$135 \pm 5^*$
FR (resp/min)	C	13 ± 1	22 ± 3	$28 \pm 3^*$	$33 \pm 3^*$	$39 \pm 4^*$	$41 \pm 1^*$
	T	13 ± 1	22 ± 3	$29 \pm 3^*$	$35 \pm 3^*$	$41 \pm 3^*$	$43 \pm 2^*$
VE (litros/min)	C	$16,83 \pm 2,72$	$23,75 \pm 4,08^*$	$31,31 \pm 6,85^*$	$40,96 \pm 9,14^*$	$51,14 \pm 10,96^*$	$59,00 \pm 5,33^*$
	T	$17,13 \pm 3,17$	$25,79 \pm 5,34^*$	$35,82 \pm 3,37^*$	$44,72 \pm 9,06^*$	$56,14 \pm 10,53^*$	$65,20 \pm 3,63^*$

Se expresan las medias \pm DE. En la fila superior se muestran los valores correspondientes al cicloergómetro (C) y en la inferior los del tapiz rodante (T). $p < 0,05$ se expresa mediante *

VO_2 : consumo de oxígeno; Eq O_2 : equivalentes de oxígeno; Eq CO_2 : equivalentes de dióxido de carbono; FC: frecuencia cardiaca; FR: frecuencia respiratoria; VE: ventilación.

La respuesta perceptiva al finalizar la PECP fue similar en estos pacientes que en el grupo total. De manera global, el grado de disnea en el cicloergómetro fue $5,2\pm 2$ vs $6,5\pm 2$ en tapiz ($p<0,05$). La molestia en piernas al finalizar la prueba en cicloergómetro fue de $6,4\pm 2$ vs $4,3\pm 2$ en el tapiz.

En 24/29 pacientes el síntoma limitante para finalizar la prueba en tapiz fue la disnea. Por el contrario, en 19/29 pacientes, la molestia en extremidades inferiores fue el síntoma para detener la prueba en cicloergómetro (figura 35).

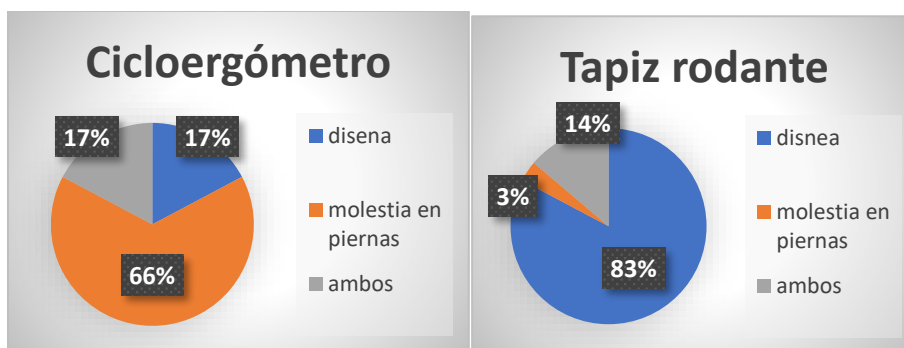


Figura 35. Razón de detener la PECP (29/79 pacientes). Se expresa mediante gráfico de sectores la causa (expresado en números absolutos y en %) por la que finalizan la PECP en función del método seleccionado (cicloergómetro vs tapiz rodante).

2.2.1 Hiperinsuflación dinámica: capacidad inspiratoria

Se ha expresado la Capacidad Inspiratoria (CI) en valores absolutos medido en litros y como porcentaje (%) respecto a la Capacidad Pulmonar Total (CPT).

En reposo no se observan diferencias significativas (CI basal en cicloergómetro 2,39 litros vs 2,17 litros en tapiz). Al finalizar el ejercicio se observan diferencias significativas entre ambos test: CI en cicloergómetro 1,58 litros vs 1,20 litros en tapiz; $p<0,05$). Ver figura 36 y tabla 15.

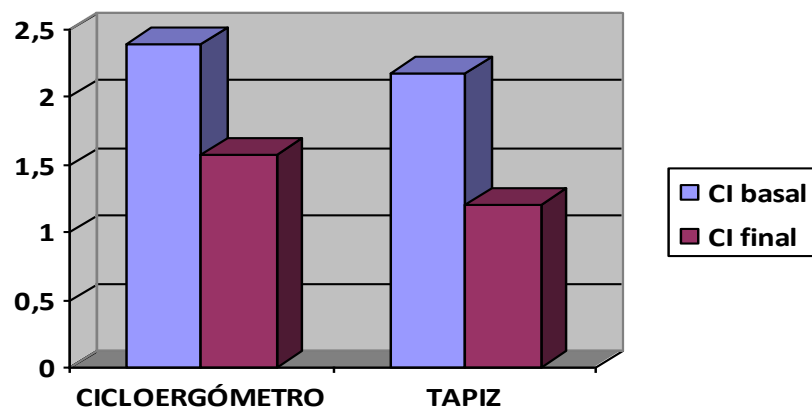


Figura 36. Variación de la CI al finalizar la PECP. Se expresa la capacidad inspiratoria (CI) en litros. No se han encontrado diferencias significativas en los valores de CI basal. En los valores CI final se observa $p < 0.05$.

Tabla 15. Medidas de Capacidad Inspiratoria basal y al finalizar la PECP

	Cicloergómetro	Tapiz	p
CI basal (litros)	2,39±0,58	2,17±0,53	ns
CI final (litros)	1,58±0,67	1,09±0,41	0,006
CI/CPT(%)basal	35,3±7,7	32,1±7,5	ns
CI/CPT (%) final	23,2±8,4	16,33±6,6	0,004

CI: Capacidad Inspiratoria. CPT: Capacidad Pulmonar Total.

Se muestran las medias ± DE.

En la figura 37 se refleja la diferencia de la CI (CI final-CI basal) de cada individuo en ambas pruebas.

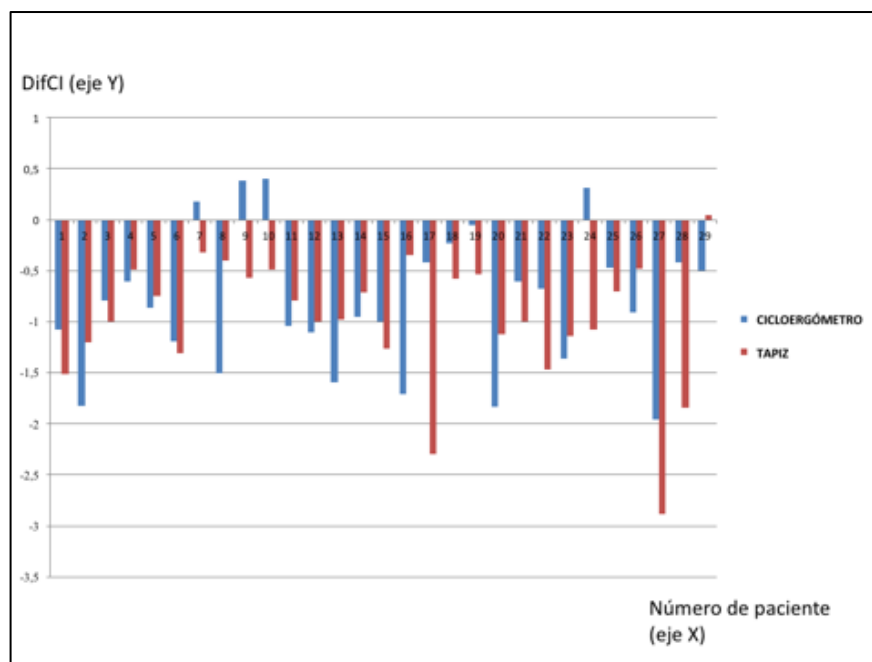


Figura 37. Diferencia de la capacidad inspiratoria de cada individuo en función del método utilizado. DifCI: diferencia de CI= CI final-CI basal.

2.2.2 Fuerza muscular: dinamometría

Se observó, tras finalizar las PECP una mayor pérdida de fuerza muscular en el cicloergómetro (fuerza final 41,8 Newton) respecto al tapiz (fuerza final 49,3 Newton) ($p < 0,05$). Los valores correspondientes a las mediciones en reposo previa realización de ambas pruebas fueron similares (tabla 16 y figura 38).

Tabla 16. Determinación de fuerza muscular del cuádriceps previo y posterior a la realización de PECP

	Cicloergómetro	Tapiz	p
Fuerza cuádriceps basal (N)	57,5±7,2	55,9±6,2	0,09
Fuerza cuádriceps final (N)	41,8±9,5	49,3±6,4	<0,05
Diferencia (final-basal) (N)	-15,7±6,9	-6,7±3,8	<0,05

Se expresa la medida de fuerza en Newton (N). Se expresan las medias ± DE.

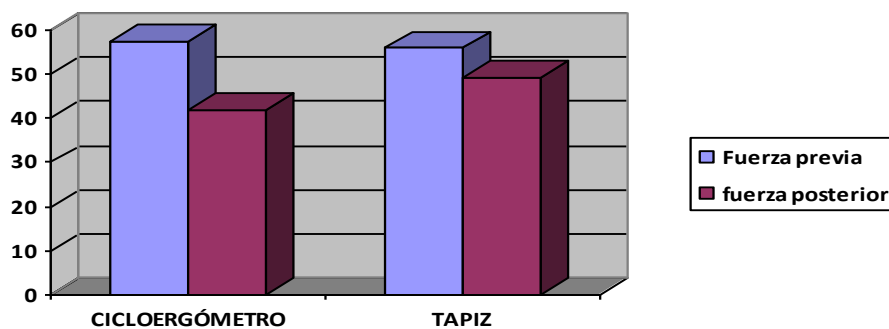


Figura 38. Fuerza del cuádriceps pre y post PECP (Newton). Se expresa la fuerza (unidades Newton) previa y posteriormente a la prueba de esfuerzo. No se han encontrado diferencias significativas en los valores de fuerza previa ($p=0,09$). En los valores fuerza posterior se observa $p<0,05$.

2.3 Etapa 3: fatiga muscular

En 9/79 pacientes se ha medido la fuerza muscular mediante estimulación magnética con la técnica del Twitch (Tw). Las características generales de los 9 pacientes han sido similares al global de pacientes incluidos, todos de sexo masculino, edad media: 61 ± 9 años, FEV1 medio: $1,48 \pm 0,50$ litros ($53 \pm 24\%$ del valor del FEV1 teórico).

Los valores obtenidos en el Tw y TwP (Twitch potenciado) durante las pruebas (tapiz y cicloergómetro) en situación basal, a los 15 y 30 min tras finalizar se muestran en la tabla 17 y figura 39. Se observa que existe un descenso en ambos procedimientos más acusado tras pedalear, aunque no existe significación estadística. Se observan diferencias significativas entre los valores tras el ejercicio respecto al valor basal en el TwP en ambos procedimientos (tabla 18).

Tabla 17. Diferencias en el Twitch basal y potenciado en función del método de PECP

	Bici	Tapiz	p
Tw Basal	11,91± 4.35	11,85 ± 4,04	0,982
Twp Basal	17,94±8,07	18,67±7,17	0,640
Tw 15 min	10,68±2,86	10.56±3,55	0,912
Tw 30 min	9,26±3,23	10.3±3,92	0,376
Twp 15 min	15,39±5,96	16.4±5,88	0,165
Twp 30 min	14,16±5,87	16,15±6,11	0,074

Tw: Twitch; Twp: Twitch potenciado. Se muestran las medias \pm DE. Se ha calculado el Tw basal y potenciado basal, a los 15 minutos y a los 30 minutos tras finalizar cada PECP.

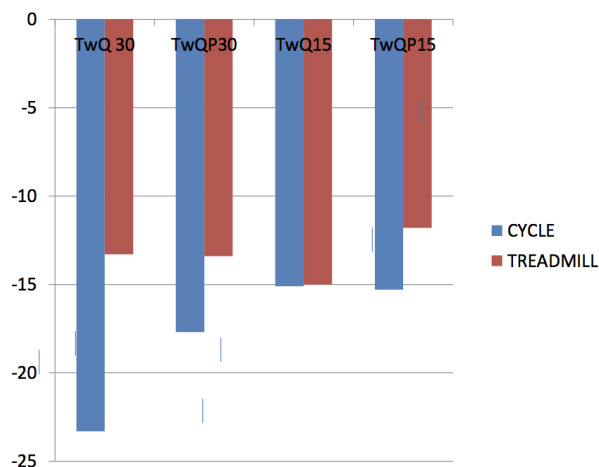


Figura 39. Cambio expresado en % del valor del Twitch del cuádriceps (TwQ) y Twitch Potenciado (TwQP) a los 15 y 30 minutos de finalizar la PECP en función del método.

Tabla 18. Diferencias entre el Twitch basal y potenciado en función del tiempo tras finalizar la PECP

	Basal	15 min	30 min	P
Tw Bici	11,87*	10,68	9,26 *	* p<0,011
Tw Tapiz	11,89 β &	10,56 β	10,30&	β p<0,043; &p< 0.017
TwPbici	17,94 β &	15,39 β	14,16 &	β & p<0,028
TwPtapiz	18,67 β &	16,46 β	16,15&	β p<0,50; & p< 0.015

Tw: Twitch; Twp: Twitch potenciado. Se muestran las medias. Se ha calculado el Tw basal y potenciado basal, a los 15 minutos y a los 30 minutos tras finalizar cada PECP.

* se comparan medidas basales frente a medidas a los 30 minutos; β se comparan medidas basales frente a medidas a los 15 minutos; & se comparan medidas basales frente a medidas a los 30 minutos.

2.4 Etapa 4: comparación de los test de caminata (tapiz rodante y test de marcha)

De los resultados obtenidos en esta etapa se ha publicado el artículo: *“Assessment of dyspnea and dynamic hyperinflation in male patients with chronic obstructive pulmonary disease during a six minute walk test and an incremental treadmill cardiorespiratory exercise test”*. (188)

El objetivo de este trabajo ha sido comparar las respuestas perceptivas, fisiológicas y el grado de hiperinsuflación dinámica que se desarrolla durante dos tipos de ejercicio: test de marcha de 6 minutos y el tapiz rodante. Se ha evaluado si la disnea desarrollada durante la prueba tiene relación con la capacidad inspiratoria y con otros parámetros funcionales respiratorios.

A continuación, se adjunta dicho artículo y tras el mismo se comentan los resultados más relevantes en esta etapa del trabajo.



ORIGINAL ARTICLE

Assessment of dyspnea and dynamic hyperinflation in male patients with chronic obstructive pulmonary disease during a six minute walk test and an incremental treadmill cardiorespiratory exercise test

M. Alfonso^{a,*}, V. Bustamante^b, P. Cebollero^a, M. Antón^c, S. Herrero^a, J.B. Gáldiz^d

^a Servicio de Neumología, Complejo Hospitalario de Navarra, Osasunbidea, Pamplona, Spain

^b Departamento de Medicina, Servicio de Neumología, Hospital Universitario Basurto, Osakidetza, EHU-Universidad del País Vasco, Vizcaya, Spain

^c Departamento de Ciencias de la Salud, Universidad Pública de Navarra (UPNA), Pamplona, Spain

^d Servicio de Neumología, Hospital Universitario de Cruces, Osakidetza, EHU-Universidad del País Vasco, Spain

Received 30 August 2016; accepted 17 April 2017

KEYWORDS

Treadmill
cardiopulmonary
exercise test;
6 minute walk test;
Dynamic
hyperinflation;
Chronic obstructive
pulmonary disease

Abstract The six minute walk test (6MWT) is a standardized test that provides information on exercise capacity in patients with COPD. It is considered a submaximal test in opposition to incremental cardiopulmonary exercise tests (CPET) that provide valuable information on all the systems involved in exercise.

Objectives: 1. To compare the perceptive, physiological responses and degree of dynamic hyperinflation during two exercise tests: the 6MWT and the incremental CPET on a treadmill. 2. To evaluate how dyspnea is related to dynamic hyperinflation (DH) and other functional parameters in both tests.

Methods: 29 stable COPD male patients, age 68 ± 5.8 years, mean post-bronchodilator FEV1 $57 \pm 11\%$, were recruited. To evaluate dynamic hyperinflation, inspiratory capacity (IC) was measured at rest and upon completing each one of the tests. At the same time, perceived dyspnea and leg discomfort were rated on specific modified Borg scales.

Results: The mean walk distance in 6MWT was 494 ± 88 m. The Borg scale rating for shortness of breath upon completing the test was 4.7 ± 2 , whilst 2.9 ± 2 for leg discomfort. IC changed from 2.53 ± 0.63 l before to 2.34 ± 0.60 l after completion of the test.

In the treadmill CPET, maximal oxygen consumption ($\dot{V}O_2$ max) was 21.8 ± 5 mL/kg/min with 6.6 ± 2 dyspnea and 4.3 ± 2 leg discomfort on Borg scales. IC changed from 2.17 ± 0.53 l to 1.20 ± 0.43 l.

* Corresponding author.

E-mail address: maimizcoz@hotmail.com (M. Alfonso).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.rppnen.2017.04.007>

2173-5115/© 2017 Sociedade Portuguesa de Pneumologia. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Please cite this article in press as: Alfonso M, et al. Rev Port Pneumol. 2017.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.rppnen.2017.04.007>

Conclusions: Dynamic hyperinflation occurs in male COPD patients during submaximal exercise such as the 6MWT. This phenomenon is more pronounced after incremental CPET on a treadmill. Despite being dyspnea the dominant limiting symptom for both tests, we observed different physiological responses.

© 2017 Sociedade Portuguesa de Pneumologia. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introduction

Patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) develop dynamic hyperinflation (DH) during exercise,^{1,2} which has been invoked as one of the main mechanisms in the development of dyspnea.³⁻⁵

Cardiopulmonary exercise tests (CPET) provide information on the exercise capacity of these patients. Among them the 6 minute walk test (6MWT) is the most standardized field test.⁶ Some authors believe that 6MWT can be considered a maximum exercise test. In a study conducted in patients with moderate-to-severe COPD, Troosters et al.⁷ reported the 6MWT as a high-intensity submaximal exercise protocol which showed an exponential oxygen uptake ($\dot{V}O_2$) increase up to a plateau during the last 3 min and these authors hypothesized that the self-paced walking speed during the test is set to achieve "maximal" sustainable exercise. These data are quite similar to those found by Casas.⁸ On the other hand, in the pulmonary function laboratory setting, incremental CPET on a treadmill is regarded as a more accurate way to reflect daily life exercise.⁹⁻¹² Despite being based on the same type of exercise and not differences made for exercise performance evaluation, few studies have compared the 6MWT and the incremental CPET on a treadmill in COPD patients.^{13,14}

The purpose of this study is to compare the perceptive, physiological responses and degree of dynamic hyperinflation in 6MWT and incremental CPET on a treadmill; and to evaluate how dyspnea is related to dynamic hyperinflation (DH) and other functional parameters in both tests.

Material and methods

Study population

Male patients with moderate to severe COPD from our outpatient clinic were selected. They had to meet diagnostic criteria for COPD according to GOLD in stages 2-4. To be included, patients had to have been clinically stable on the previous 2 months and had to be free of other conditions limiting exercise capacity. No contraindication to undertake a CPET according to the SEPAR proceedings (*Spanish Society of Pathology of the Respiratory System*) should be present.¹⁵ Patients had to provide written consent to be included in the study, and for each single test the usual information was provided by laboratory staff.

The study was approved by the Hospital's Research Ethics Committee.

Study design

Patients included were evaluated in three separate visits as is shown in Fig. 1: a run-in inclusion visit and two separate exercise test visits.

During the *first visit*, suitable patients were interviewed and included in the study if they met inclusion criteria and gave written consent to participate in the study and to perform the tests. Thorough clinical interview and physical exam were performed. Pulmonary function tests (PFT), at baseline and after bronchodilation were performed, including a plethysmography and a single-breath CO diffusion test ($TLCO_{SB}$). CAT (COPD Assessment Test) questionnaire was filled in and patient's dyspnea was rated according to the mMRC (modified Medical Research Council) scale.

The *second and third visits* were scheduled in a period of 5-7 days to perform the incremental treadmill CPET and the 6MWT, in a random order determined by a computer based randomization method.

Procedures

Pulmonary function tests

All measurements were taken according to SEPAR guidelines and European Respiratory Society (ERS) reference values were used.^{16,17} Forced spirometry, carbon monoxide diffusion capacity ($TLCO_{SB}$) and plethysmography measurements were performed with *Master Lab C Jaeger Care Fusion equipment (Würzburg, Germany)*.

Symptom perception

Dyspnea was rated according to the mMRC scale. Prior to each exercise test and at the completion of the tests, patients were asked to indicate their shortness of breath and leg discomfort using a modified Borg dyspnea scale.¹⁸

Inspiratory capacity (IC)

IC was determined prior to starting both tests, during rest (pre-exercise IC) and immediately after finishing the exercise (post-exercise IC). All patients had been previously instructed on how to perform the maneuver. Patients were always supervised by technicians with experience in this maneuver.¹⁹

IC was performed as described by Guenette.² After performing four to six tidal breaths, with the patient at functional residual capacity (FRC), he was encouraged to breathe in as much air as possible, up to his total lung capacity (TLC). On the expiration preceding each maneuver, the patient was notified that a full inspiration maneuver

Please cite this article in press as: Alfonso M, et al. Rev Port Pneumol. 2017. <http://dx.doi.org/10.1016/j.rppnen.2017.04.007>

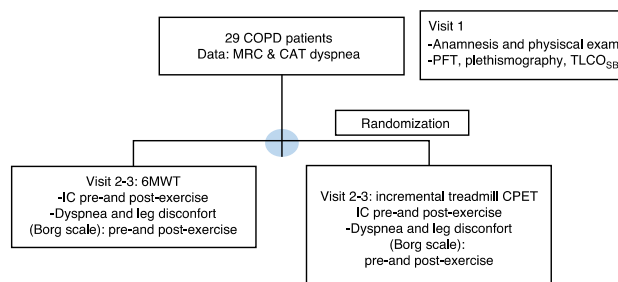


Figure 1 Consort flow diagram. COPD: chronic obstructive pulmonary disease; MRC: Medical Research Council; CAT: COPD Assessment Test; 6MWT: six minute walk test; BMI: body mass index; IC: inspiratory capacity; CPET: cardio-pulmonary exercise test; PFT: pulmonary function tests; TLCOS_B: single breath CO diffusion test.

would be required for the next breath. Approximately 1 min after such a determination, and if respiratory pattern maintained constant tidal breathing, the patient was encouraged to undertake another inspiratory capacity maneuver. Three maneuvers with variability less than $\pm 10\%$ or ± 100 mL were considered reproducible. So, maximally three maneuvers were performed, accepting the maximal value obtained as IC, which was expressed in absolute values (liters).

The IC maneuver carried out before and after the treadmill CPET was performed with a pre-fitted mask and in standing position, which is an adaptation of standard specifications for the technique according to Guenette, using the Oxycon delta ergospirometer employed during the test, whilst for the 6MWT manoeuvres were performed with a non-portable spirometer (*MasterLab C Jaeger, CareFusion, Würzburg, Germany*[®]) with the patient seated. Only the first IC attempts performed immediately after completing exercise tests were accepted as post-exercise IC.

Exercise tests

6MWT: it was performed according to SEPAR guidelines for cardiopulmonary exercise testing.¹⁵ Each subject performed two tests with a minimal rest period between tests of 20 min. The test with the longest distance was accepted as test result.

CPET on treadmill: this test was performed using an Oxycon Delta Jaeger CareFusion ergospirometer (Würzburg Germany[®]). Oxygen uptake and carbon dioxide output ($\dot{V}O_2$ max and $\dot{V}CO_2$), ventilatory equivalent (Eq) and ventilation (VE) values were obtained. SpO_2 and 12-lead ECG were used for continuous monitoring. The incremental protocol based on treadmill speed and gradient changes according to Porszasz was followed.²⁰ The procedure established that the test should progress up to limitation by symptoms, unless no other circumstance justified its interruption (alteration in the ECG, $SpO_2 < 85\%$).

Comparison of both exercise tests were based on parameters common to both of them: heart rate (HR), oxygen saturation (SpO_2) determined with pulse oximeter, inspi-

ratory capacity (IC) changes, dyspnea, and leg discomfort graded on Borg scales.

Statistical analysis

Data are shown as arithmetic mean (standard deviation). IC is expressed in absolute values, in liters. Qualitative variables were compared using the Wilcoxon test given the non-normality of the sample. Furthermore we used the bootstrap procedure^{21,22} to obtain the differences between means and the simulated p -values. We generated 10 000 bootstrap samples (with replacement). Critical values are obtained using the standard bootstrap percentile test procedure, which retains the essentially non-parametric nature of the bootstrap approach without imposing parametric assumptions on the distribution.

Post-exercise dyspnea and 6 MWD (dependent variables) were compared with baseline clinical and lung function values (independent variables) using the Pearson correlation coefficient and we applied the bootstrap procedure to obtain the correlation coefficient and the simulated p -values. A value $p < 0.05$ was considered statistically significant. The Statistical Package for Social Sciences (SPSS), version 20.0, software program was used for analysis.

Results

General characteristics

A total of 29 COPD male patients were included; all of them male, age 68 (6) years; history of smoking of 55 (21) pack-years. None of the patients were active smokers. Patient baseline characteristics are listed in [Table 1](#).

All patients were treated with a long acting anticholinergic (LAMA); 18 patients were also being treated with a combination of a long-acting beta-agonist (LABA) and inhaled corticosteroid and 11 patients with a LABA-LAMA association.

Please cite this article in press as: Alfonso M, et al. Rev Port Pneumol. 2017. <http://dx.doi.org/10.1016/j.rppnen.2017.04.007>

Table 1 Characteristics of patients studied.

Parameter	Value	Range
Gender (%male)	100	–
Age (years)	68 (6)	54–80
BMI (kg/m ²)	28 (5)	20–42
Smoking history (pack-years)	55 (21)	20–100
Dyspnea (mMRC scale)	1.9 (0.8)	0–3
CAT	11 (5)	3–23
FEV ₁ /FVC	57 (11)	42–65
FEV ₁ (L) (% predicted)	2.4 (3.8) (57 (11))	0.91–2.2
TLC (L) (% predicted)	6.9 (1.4) (111 (25))	4.3–10.4
IC/TLC (%)	37 (9.9)	20–60
TLC _{SB} (%) (predicted)	62 (21)	30–133
SpO ₂ (%predicted)	95 (2)	93–98

Mean (standard deviation) for each value or percentage (%) are shown.

FEV₁/FVC and FEV₁ values refer to post bronchodilation values. BMI: body mass index; CAT: COPD Assessment Test; FEV₁: forced expiratory volume in 1 s; TLC: total lung capacity, IC: inspiratory capacity at rest, TLC_{SB}: single-breath diffusing capacity for carbon monoxide. SpO₂: oxygen saturation determined by pulse oxymeter.

Relevant non-respiratory comorbidities were the following: 12 patients were diagnosed with atrial fibrillation, 6 had a history of ischemic heart disease. None of the patients had a disease of the nervous or musculoskeletal system.

Physiological differences between 6MWT and treadmill tests

As we can read from Table 2 significant differences in functional and perception parameters can be identified between both tests. The Wilcoxon test, the difference in means with the simulated *p*-value using bootstrap and the confidence intervals (95% CI) are also shown in Table 2. Based on higher heart rate, lower SpO₂ and post IC, as well as higher dyspnea perception, the final effort on the treadmill CPET can be considered more intense.

If we compare both tests regarding post-exercise dyspnea, we observe a statistically significant correlation ($r=0.34$, $p=0.046$), shown in Fig. 2A. Post-exercise IC values for both tests are represented in Fig. 2B, not showing a statistically significant correlation ($r=0.27$, $p=0.15$).

Post exercise dyspnea and functional parameters correlations

As shown in Table 3, the dyspnea perceived upon completing the 6MWT is positively correlated with baseline dyspnea according to the mMRC ($r=0.39$, *sim p*-val 0.01) and negatively correlated with the difference of IC ($r=-0.27$, *sim p*-val 0.03) and with post-exercise IC ($r=-0.52$, $p=0.004$) as shown in Fig. 2C (circles). Post-exercise dyspnea was

not related with other examined parameters, included the bootstrap procedure: BMI ($r=-0.15$, $p=0.43$), percentage of predicted FEV₁ (FEV₁%) ($r=-0.16$, $p=0.41$), TLC (%) ($r=0.06$, $p=0.7$), RV/TLC ($r=0.19$, $p=0.31$) or TLC_{SB} (%) ($r=-0.08$, $p=0.66$).

Similar to 6MWT, for the incremental treadmill CPET and as it is shown in Table 3, mMRC dyspnea was significantly linked ($r=0.5$, $p=0.006$) with the dyspnea upon finishing this test. We observed a statistically significant relationship between dyspnea and the difference of IC with bootstrap procedure ($r=-0.33$, *sim p*-val 0.01) and with RV/TLC ($r=-0.27$, *sim p*-val 0.05). In Fig. 2C (triangles) is graphically shown the dyspnea completing the treadmill with the final IC.

No statistically significant correlation was found between post-exercise dyspnea completing the treadmill and BMI ($r=0.08$, $p=0.66$), percentage of predicted FEV₁ ($r=0.03$, $p=0.89$), TLC (%) ($r=-0.10$, $p=0.63$) or TLC_{SB} (%) ($r=-0.23$, $p=0.24$).

Discussion

From the results obtained in our study we can conclude that both types of walking exercise, continuous 6 minute walking and incremental workload CPET on a treadmill, entail development of dynamic hyperinflation (DH) which can be determined by measuring IC. Nevertheless, the different degree of DH on both tests, which is higher after the incremental CPET on a treadmill, can be attributed to different exercise intensities expressed by differences in heart rate, oxygen desaturation and symptoms. These data indicate that different exercise protocols elicit different responses, so that equivalences between test results are hard to make and that, in clinical practice, some clinical changes might be easier to demonstrate with one test modality and not with another.

In COPD patients, intolerance to exercise has a multifactorial etiology.²³ The factors that contribute to this reduced capacity for exercise are peripheral vascular dysfunction, abnormalities in oxygen transport, ventilatory inefficiency, development of dynamic hyperinflation and resulting limitation because of symptoms (shortness of breath or leg discomfort).⁴ Hyperinflation as a cause of limitation to exercise is an accepted phenomenon demonstrated by different authors.⁵ In COPD patients, when respiratory frequency increases during physical exercise and expiratory time shortens, there is a gradual air entrapment that leads to dynamic hyperinflation, with a progressive decrease in IC. Determination of IC at rest and during exercise therefore provides valuable information on the COPD patient's ventilatory changes during exercise.²⁴ In our study we have verified that there is a much higher degree of DH for the incremental treadmill CPET compared to the 6MWT, with a mean loss of 970 mL and 190 mL in IC after performing either test, respectively. We found a significant, inverse relation between post-exercise breathlessness and IC on both tests. *A priori*, these results could explain appearance of dyspnea upon both tests and the more intense sensation after the treadmill CPET compared to the 6MWT (6.6/10 vs 4.3/10 respectively). Nevertheless, there is no tight link between both parameters, as can be seen in Fig. 2C, where patients

Please cite this article in press as: Alfonso M, et al. Rev Port Pneumol. 2017. <http://dx.doi.org/10.1016/j.rppnen.2017.04.007>

Table 2 Physiological differences between 6MWT and treadmill.

	Treadmill	6MWT	<i>p</i> Wilcoxon	Difference means (bootstrap)	Sim <i>p</i> -val (bootstrap)	95% CI
Max HR (bpm)	130 (13)	113 (16)	0.01	17.63	0.000	(12.3, 23.1)
Final SatO ₂ (%)	89 (3)	92 (2)	0.05	-2.37	0.000	(-3.4, -1.3)
Post exercise Borg dyspnea	6.6 (2)	4.7 (2)	0.03	1.89	0.000	(1, 2.7)
Post exercise Borg leg	4.3 (2)	2.9 (2)	0.02	1.38	0.001	(0.4, 2.2)
Post-exercise IC (L)	1.20 (0.43)	2.34 (0.60)	0.01	-1.24	0.000	(-1.5, -1.0)
IC change (final-basal) (L)	-0.97 (0.61)	-0.19 (0.30)	0.01	-0.77	0.000	(-1.0, -0.5)

The mean (standard deviation) of each value and percentage (%), when appropriate, is shown. The Wilcoxon test (*p*), the difference in means and the simulated *p*-value (sim *p*-val) using bootstrap are shown. 95% CI: 95% confidence intervals of variables shown. Max HR (bpm): maximum heart rate (beats per minute), SpO₂: oxygen saturation, IC: inspiratory capacity, IC change: post exercise IC values – pre exercise IC values.

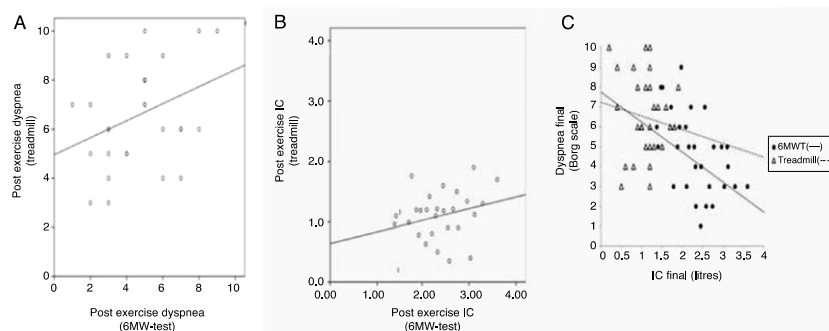


Figure 2 Differences in 6MWT and treadmill CPET. (A) Post-exercise dyspnea after 6MWT-test (x axis) and after treadmill CPET (y axis). *r*: Pearson's correlation coefficient. *r*: 0.34; *p* 0.046. (B) Inspiratory capacity (IC) values upon each exercise test expressed in liters. X axis refers to 6MWT values and Y axis to IC values after the treadmill incremental CPET. *r*: Pearson's correlation coefficient. *r*: 0.27; *p* 0.15. (C) Dyspnea (y axis) and IC (x axis) when completing the incremental treadmill CPET (triangles) and 6MWT-test (circles). IC is expressed in liters and dyspnea is as rated in Borg scale.

with quite similar levels of IC could have a quite different dyspnea sensation, resulting in a large scatter of the points. Classically, several mechanisms have been involved in the development of dyspnea during exercise in COPD.^{25,26} Based on the data of our study, we can confirm that although DH seems to be an important factor in the genesis of dyspnea in our patients, it is probably not the determinant factor for this complex sensation, particularly in steady state exercise during a 6MWT. There also exists a great deal of variability regarding dyspnea perception in patients after an intense incremental treadmill exercise, not closely related to DH, as can be seen in Fig. 2C.

Pepin and co-workers demonstrated that perceptual response was consistent with physiological findings.^{12,25} However, there are increasingly recognized discrepancies between pulmonary function data and symptoms in COPD patients, emphasizing the value of performing exercise testing. In our study, the only parameter predictive for dyspnea at the end of the different exercise tests was baseline mMRC dyspnea rating: (*r*=0.4, *p* 0.03 for 6MWT-test and *r*=0.5, *p* 0.006 for the treadmill). We did not find

a relationship (just in RV/TLC on the treadmill) between static functional parameters and different perception of dyspnea upon completing both tests. This fact underlines the known disproportions between different areas of disease involvement, namely between functional impairment and perceptual component in our case.

Besides the type of exercise, there is little information on studies that have compared different exercise testing protocols. Palange and colleagues have compared walking and cycling and demonstrated a greater level of breathlessness and lower leg fatigue after an incremental shuttle walking test (ISW) compared with an incremental cycling protocol.¹¹ Other authors such as Mathur and co-workers found that dyspnea was the major symptom limiting both types of exercise when comparing incremental walking on a treadmill with incremental cycling.¹⁴ The finding that dyspnea is the primary symptom limiting walking exercise raises the question of whether a field 6MWT may be more appropriate or more sensitive to change when assessing the effects of therapeutic interventions on exercise-induced dyspnea.^{27,28} Marin et al. studied the development of DH during the 6MWT.²⁹

Please cite this article in press as: Alfonso M, et al. Rev Port Pneumol. 2017. <http://dx.doi.org/10.1016/j.rppnen.2017.04.007>

Table 3 Correlation of post-exercise dyspnea upon both tests with other functional parameters.

	Post-exercise	<i>p</i>	CC bootstrap	Sim <i>p</i> -val bootstrap	95% CI	Post-exercise treadmill dyspnea (Borg scale)	<i>p</i>	CC bootstrap	Sim <i>p</i> -val bootstrap	95% CI
BMI (kg/m ²)	-0.15	0.43	-0.15	0.12	(-0.48, 0.20)	0.08	0.66	0.07	0.17	(-0.24, 0.35)
FEV1 (%)	-0.16	0.41	-0.16	0.12	(-0.52, 0.21)	0.03	0.89	0.02	0.23	(-0.31, 0.35)
TLC (%)	0.06	0.7	0.04	0.20	(-0.27, 0.32)	-0.10	0.63	-0.09	0.15	(-0.38, 0.21)
RV/TLC	0.19	0.31	0.19	0.09	(0.53, -0.16)	-0.26	0.17	-0.27	0.05	(-0.58, 0.07)
TLC _{0.5B} (%)	-0.08	0.66	-0.08	0.16	(-0.37, 0.26)	-0.23	0.24	-0.23	0.08	(-0.57, 0.18)
Dyspnea (mMRC)	0.40	0.03	0.39	0.01	(0.09, 0.66)	0.50	0.006	0.50	0.00	(0.25, 0.70)
Difference IC (L)	-0.15	0.42	-0.27	0.03	(-0.52, 0.02)	-0.33	0.07	-0.33	0.01	(-0.56, -0.08)

Values from columns 2 and 7 are Pearson's correlation coefficients. CC bootstrap is the correlation coefficient using bootstrap procedure and the simulated *p*-value (sim *p*-val) using bootstrap. 95% CI: 95% confidence intervals of variables shown.

BMI: body mass index; CAT: COPD Assessment Test; post FEV1: post-bronchodilator forced expiratory volume in 1 s; post TLC: post-bronchodilator total lung capacity, RV: residual volume, TLC_{0.5B}: single-breath diffusing capacity for carbon; BMI: body mass index; CAT: COPD Assessment Test; post FEV1: post-bronchodilator forced expiratory volume in 1 s; post TLC: post-bronchodilator total lung capacity, RV: residual volume, TLC_{0.5B}: single-breath diffusing capacity for carbon monoxide. Difference IC: IC at the end of exercise - IC at the beginning of the exercise.

In their study, they measured IC during the 6MWT-test. This work established an inverse relation between IC and the sensation of shortness of breath reported at the end of the test ($r = -0.49$, $p < 0.00001$), similar to the results of our study.

The responses found in our study in both tests enable us to state that they are not equivalent. We observed a maximal HR achieved during the treadmill CPET (HR treadmill = 130 ± 13 bpm) that was higher than in the 6MWT (HR 6MWT = 113 ± 16 bpm). SpO₂ at completion of the treadmill CPET (SpO₂ = $89 \pm 3\%$) was lower than when completing the 6MWT (SpO₂ = $92 \pm 2\%$). Based on these data, we conclude that test intensities were not comparable, so that the 6MWT can be considered a submaximal test, contrary to what authors such as Casas have argued in the literature.⁸ These authors have evaluated patients with moderate to severe COPD and found that during the 6MWT patients showed an increase of oxygen uptake (VO₂ max) up to a plateau maintained during the last 3 min of the test. A similar physiological response was shown at critical walking speed (CWS), which indicates that patients with moderate to severe COPD set their walking speed during the test in order to achieve the maximal sustainable $\dot{V}O_2$, so that this test is considered a maximal stress. In the aforementioned study 8 COPD patients (FEV1 = $50 \pm 13\%$) were included; they underwent different exercise tests with different protocols. During the 6MWT they obtained a HR = 130 ± 18 bpm and dyspnea measured with the Borg scale was 5.4 ± 1.3 . In our patients no such data of maximal cardio-respiratory stress could be observed during the 6MWT, in contrast to incremental treadmill CPET.

This study has several *limitations*. For instance, the COPD patients we studied may not always be homogenous between studies as we can suspect from discrepancies between aforementioned references or from striking differences between

individuals. We have only included male patients, more prevalent in Spanish COPD populations, therefore our results cannot be extended for all COPD patients. The small number of patients included could be another limitation but the statistical analysis we have used, the bootstrap procedure, compensate for the limitation of this small number of patients included in the study.

IC was only evaluated prior to starting the exercise and at the end of the test. It was not possible to evaluate the response throughout the tests. This can be justified by the complexity of achieving reliable manoeuvres with acceptable reproducibility. Interbedded manoeuvres raise the possibility of changing DH levels and alter the perception of symptoms during the test, which could be impaired with respect to their usual performance.^{30,31} The degree of DH during the 6MWT may also have been underestimated because of the time taken by the patient upon completing the test to approach the spirometer to perform the IC maneuver, which in our case was avoided by keeping the same walking pace of the test for approaching the spirometer. However, we can state that the maneuver is simple to perform and suitable to demonstrate DH in daily clinical practice.^{32,33}

Conclusions

Our study has been able to detect development of DH in COPD male patients even during submaximal exercise such as the 6MWT and more pronouncedly during maximal exercise such as the incremental treadmill CPET. However, these tests showed quite different physiological and perceptual responses, so that analogies for both test are difficult to set. Furthermore, the development of DH cannot be invoked as

Please cite this article in press as: Alfonso M, et al. Rev Port Pneumol. 2017. <http://dx.doi.org/10.1016/j.rppnen.2017.04.007>

the only cause of the shortness of breath, especially on a six minute walk test.

Ethical disclosures

Protection of human and animal subjects. The authors declare that no experiments were performed on humans or animals for this study.

Confidentiality of data. The authors declare that they have followed the protocols of their work center on the publication of patient data.

Right to privacy and informed consent. The authors declare that no patient data appear in this article.

Conflicts of interest

The authors have no conflicts of interest to declare

References

- Fierro-Carrion G. Comparison of continuous and discrete measurements of dyspnea during exercise in patients with COPD and normal subjects. *Chest*. 2004;125:77–84.
- Guenette JA. Inspiratory capacity during exercise: measurement analysis, and interpretation. *Pulm Med*. 2013;2013:956081.
- Chin RC, Guenette JA, Cheng S, Raghavan N, Amornputtisathaporn N, Cortés-Télles A, et al. Does the respiratory system limit exercise in mild chronic obstructive pulmonary disease? *Am J Respir Crit Care Med*. 2013;187:1315–23.
- Barreiro E, Bustamante V, Cejudo P, Galdiz JB, Gea J, de Lucas P, et al. Guidelines for the evaluation and treatment of muscle dysfunction in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Arch Bronconeumol*. 2015;51:384–95.
- Deesomchok A, Webb KA, Forkert L, Lam YM, Ofir D, Jensen D, et al. Lung hyperinflation and its reversibility in patients with airway obstruction of varying severity. *COPD*. 2010;7:428–37.
- Sciurba F, Criner GJ, Lee SM, Mosehifar Z, Shade D, Slivka W, et al. Six-minute walk distance in chronic obstructive pulmonary disease: reproducibility and effect of walking course layout and length. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003;167:1522–7.
- Troosters T, Vilaro J, Rabinovich R, Casas A, Barberà JA, Rodríguez-Roisin R, et al. Physiological responses to the 6-min walk test in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J*. 2002;20:564–9.
- Casas A, Vilaro J, Rabinovich R, Mayer A, Barberà JA, Rodríguez-Roisin R, et al. Encouraged 6-min walking test indicates maximum sustainable exercise in COPD patients. *Chest*. 2005;128:55–61.
- Correa KS. Can the Glittre ADL test differentiate the functional capacity of COPD patients from that of healthy subjects? *Rev Bras Fisioter*. 2011;15:467–73.
- Morgan MD. Assessing the exercise response to a bronchodilator in COPD: time to get off your bike? *Thorax*. 2007;62:281–3.
- Palange P. Ventilatory, metabolic adaptations to walking and cycling in patients with COPD. *J Appl Physiol*. 2000;88:1715–20.
- Pepin V. Walking versus cycling: sensitivity to bronchodilation in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005;172:1517–22.
- Poulain M, Durand F, Palomba B, Ceugniet F, Desplan J, Varray A, et al. 6-Minute walk testing is more sensitive than maximal incremental cycle testing for detecting oxygen desaturation in patients with COPD. *Chest*. 2003;123:1401–7.
- Mathur R. Comparison of peak oxygen consumption during cycle and treadmill exercise in severe chronic obstructive pulmonary disease. *Br Med J*. 1995;50:829–40.
- Burgos F. Normativa SEPAR: pruebas de ejercicio cardiopulmonar. *Arch Bronconeumol*. 2001;37:247–68.
- García-Río F, Calle M, Burgos F, Casan P, Del Campo F, Gáldiz JB, et al. Spirometry. Spanish Society of Pulmonology and Thoracic Surgery (SEPAR). *Arch Bronconeumol*. 2013;49:288–401.
- Pellegrino R, Viegi G, Brusasco V, Crapo RO, Burgos F, Casaburi R, et al. Interpretative strategies for lung function test. *Eur Respir J*. 2005;26:948–68.
- Wasserman K. Principles of exercise testing and interpretation. 4th ed. Philadelphia (PA): Lippincott Williams Wilkins; 2005.
- Calverley PM. Flow limitation and dynamic hyperinflation: key concepts in modern respiratory physiology. *Eur Respir J*. 2005;25:186–99.
- Porszasz J. A treadmill ramp protocol using simultaneous changes in speed and grade. *Med Sci Sports Exerc*. 2003;35:1596–603.
- Adèr HJ, Mellenbergh GJ, Hand DJ. Advising on research methods: a consultant's companion. Huizen, The Netherlands: Johannes van Kessel Publishing; 2008.
- DiCiccio TJ, Efron B. Bootstrap confidence intervals. *Stat Sci*. 1996;11:189–228.
- Guenette JA. Does dynamic hyperinflation contribute to dyspnea during exercise in patients with COPD? *Eur Respir J*. 2012;40:322–9.
- O'Donnell. Dynamic hyperinflation and exercise intolerance in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;164:770–7.
- Pepin V, Brodeur J, Lacasse Y, Milot J, Leblanc P, Whittom F, et al. Six-minute walking versus shuttle walking: responsiveness to bronchodilation in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*. 2007;62:291–8.
- Casaburi R. Factors determining constant work rate exercise tolerance in COPD and their role in dictating the minimal clinically important difference in response to interventions. *COPD*. 2005;2:131–6.
- Man W, Soliman M, Gearing J, Radford S, Rafferty G, Gray B, et al. Symptoms and quadriceps fatigability after walking and cycling in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003;168:562–7.
- Beeh KM. Effect of indacaterol on dynamic lung hyperinflation and breathlessness in hyperinflated patients with COPD. *COPD*. 2011;8:340–5.
- Marin JM. Inspiratory capacity, dynamic hyperinflation, breathlessness, and exercise performance during the 6-minute-walk test in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;163:1395–9.
- Callens E, Graba S, Gillet-Juvin K, Essalhi M, Bidaud-Chevalier B, Peiffer C, et al. Measurement of Dynamic Hyperinflation after a 6-minute walk test in patients with COPD. *Chest*. 2009;136:1466–72.
- O'Donnell DE. Decline of resting inspiratory capacity in COPD: the impact on breathing pattern, dyspnea, and ventilatory capacity during exercise. *Chest*. 2012;141:753–62.
- Puente-Maestu L. Hyperinflation and its management in COPD. *Int J COPD*. 2006;1:381–400.
- O'Donnell DE. Exertional breathlessness in patients with chronic airflow limitation. The role of lung hyperinflation. *Am Rev Respir Dis*. 1993;148:1351–7.

Please cite this article in press as: Alfonso M, et al. Rev Port Pneumol. 2017. <http://dx.doi.org/10.1016/j.rppnen.2017.04.007>

Resumen de resultados del artículo presentado

2.4.1 Respuestas fisiológicas

Se han encontrado diferencias estadísticamente significativas en la FC alcanzada, SatO₂ y CI al finalizar ambas pruebas, por lo que la intensidad de ambos test en la población a estudio es diferente (tabla 19).

Al finalizar el test de marcha de 6 minutos (TM6M), respecto a finalizar el ejercicio en tapiz, se ha observado FC menor (FC_{TM6M} 113 lpm vs FC_{TAPIZ} 130 lpm), un mayor valor de SatO₂ al finalizar el test de marcha (SatO₂ _{TM6M} 92% vs SatO₂ _{TAPIZ} 89%) y una CI mayor (CI_{TM6M} 2,34 litros vs CI_{TAPIZ} 1,20 litros).

Tabla 19. Respuestas fisiológicas en el test de marcha y el tapiz rodante

	TAPIZ RODANTE	6MWT	p wilcoxon	Diferencia medias (bootstrap)	Sim p-val (bootstrap)	95% IC
Max FC (lpm)	130 (13)	113 (16)	0.01	17.63	0.000	(12.3, 23.1)
Final SatO₂(%)	89 (3)	92 (2)	0.05	-2.37	0.000	(-3.4, -1.3)
Disnea Post ejercicio	6.6 (2)	4.7 (2)	0.03	1.89	0.000	(1, 2.7)
Dolor piernas Post ejercicio	4.3 (2)	2.9 (2)	0.02	1.38	0.001	(0.4, 2.2)
CI (L) post- ejercicio	1.20 (0.43)	2.34 (0.60)	0.01	-1.24	0.000	(-1.5, -1.0)
Diferencia CI (final- basal) (L)	-0.97 (0.61)	-0.19 (0.30)	0.01	-0.77	0.000	(-1.0, -0.5)

Se muestra la media (desviación estándar) y el porcentaje (%) cuando procede. Se muestra el test de wilcoxon (p), la diferencia en medias y el valor de p simulado (sim p-val) utilizando bootstrap. 95% IC: intervalo de confianza al 95%. FC max (lpm): máxima frecuencia cardiaca (latidos por minuto), SpO₂: saturación de oxígeno, CI: Capacidad inspiratoria, Diferencia CI: CI post ejercicio – CI pre ejercicio.

2.4.2 Respuestas perceptivas

En ambas pruebas el síntoma limitante ha sido la disnea. Sin embargo, se han observado diferencias en la intensidad de la misma con un mayor grado de disnea tras finalizar el ejercicio en tapiz que en el test de marcha (disnea post TM6M 4,7 vs disnea post tapiz 6,6).

2.4.3 Correlación con la disnea final y parámetros funcionales

El grado de disnea al finalizar el TM6M se ha correlacionado de forma significativa y positivamente con la disnea en situación basal (medida por escala mMRC), correlación 0,4; p 0,03. Mientras que se correlaciona de forma negativa con la diferencia de la CI (CI final-CI inicial), correlación -0,27; p 0.03 mediante análisis de bootstrap y con la CI al finalizar el ejercicio (expresada en valores absolutos). No se ha observado una correlación significativa con otros parámetros funcionales expresados en tanto por ciento (FEV1, CPT, VR/CPT, DLCO).

Similar a lo descrito en el test de marcha, se ha observado una correlación significativa con la disnea al finalizar el ejercicio en tapiz y la disnea en situación basal (correlación 0,5; $p < 0.05$). Además, se ha encontrado una relación significativa con la diferencia de la CI (correlación -0,33; $p < 0.01$ en bootstrap) y con el cociente VR/CPT (correlación -0,27; $p < 0.05$).

Se adjunta la tabla de correlación (tabla 20) a continuación.

Tabla 20. Correlación de la disnea al finalizar ambas pruebas de caminar con otros parámetros funcionales

	Disnea Post- 6MWT (Escala Borg)	P	cc bootstrap	Sim p-val bootstrap	95% IC	Disnea Post-tapiz (Escala Borg)	p	cc bootstrap	Sim p-val bootstrap	95% IC
IMC (kg/m ²)	-0.15	0.43	-0.15	0.12	(-0.48, 0.20)	0.08	0.66	0.07	0.17	(-0.24, 0.35)
FEV1 (%)	-0.16	0.41	-0.16	0.12	(-0.52, 0.21)	0.03	0.89	0.02	0.23	(-0.31, 0.35)
CPT(%)	0.06	0.7	0.04	0.20	(-0.27, 0.32)	-0.10	0.63	-0.09	0.15	(-0.38, 0.21)
VR/CPT	0.19	0.31	0.19	0.09	(0.53, -0.16)	-0.26	0.17	-0.27	0.05	(-0.58, 0.07)
TLCOS _B (%)	-0.08	0.66	-0.08	0.16	(-0.37, 0.26)	-0.23	0.24	-0.23	0.08	(-0.57, 0.18)
Disnea (mMRC)	0.40	0.03	0.39	0.01	(0.09, 0.66)	0.50	0.006	0.50	0.00	(0.25, 0.70)
Diferencia CI (L)	-0.15	0.42	-0.27	0.03	(-0.52, 0.02)	-0.33	0.07	-0.33	0.01	(-0.56, -0.08)

Valores de la columna 2 y 7 corresponden a los coeficientes de correlación de Pearson's. CC bootstrap corresponde al coeficiente de correlación calculado mediante técnica de bootstrap y el valor p simulado correspondiente (sim p-val). 95% IC: intervalo de confianza al 95%.

IMC: índice de masa corporal; CAT: COPD Assessment Test; post FEV1: volumen espiratorio forzado en el primer segundo post broncodilatador; post CPT: capacidad pulmonar total, VR: volumen residual; TLCOS_B: capacidad de difusión. Diferencia CI: CI al finalizar el ejercicio – CI al iniciar el ejercicio.

DISCUSIÓN

La discusión, que a continuación se presenta, se ha dividido en función de cada etapa del trabajo para finalizar con las limitaciones y fortalezas de la Tesis.

1. Etapa 1: respuestas fisiológicas y perceptivas en cicloergómetro y tapiz rodante

1.1 Diferencias entre la PECP en cicloergómetro y tapiz rodante: protocolos empleados

En el ámbito hospitalario existen dos métodos para realizar la prueba de esfuerzo cardiopulmonar (PECP): cicloergometría y tapiz rodante. Tradicionalmente el método para llevar a cabo la PECP en pacientes con Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC) es el cicloergómetro. Es un método seguro y la potencia de la prueba se encuentra bien cuantificada (56). De hecho, la ventaja de la cicloergometría es la cuantificación precisa del trabajo externo y la posibilidad de un incremento lineal de dicha potencia (69). Además, la PECP en cicloergómetro es muy segura y no existen artefactos en la detección de la presión arterial ni en el electrocardiograma.

Sin embargo, pedalear no es un ejercicio tan familiar en la vida cotidiana como caminar. Por tanto, se considera que la PECP realizada mediante tapiz rodante puede representar de forma más fiel las actividades de la vida diaria de los pacientes con EPOC (189).

En esta Tesis se han analizado ambas PECP (tapiz y cicloergometría) utilizando en ambos casos un protocolo incremental. En la práctica clínica habitual, en la evaluación de la respuesta de los pacientes con EPOC al ejercicio, el protocolo incremental con escalones de entre 5 a 15 vatios/minuto en el cicloergómetro es el más utilizado (41,42,56).

Sin embargo, no existen protocolos tan bien estandarizados si el método empleado para realizar la PECP es el tapiz rodante, por lo que su utilización en la valoración al ejercicio en pacientes EPOC es menos frecuente que el cicloergómetro (190). Este hecho difiere respecto a la valoración de los enfermos con patología cardíaca en los que es mucho más frecuente la utilización del tapiz rodante. Los cardiólogos, en la evaluación del enfermo con coronariopatía, suelen utilizar el protocolo de Bruce (191) en el que se emplea el tapiz. En 1998, se adaptó este protocolo a pacientes con enfermedades respiratorias, es el llamado protocolo de Bruce modificado (192). Pero esta adaptación tiene sus limitaciones para pacientes con EPOC, la principal es que el diseño no se adapta a las limitaciones fisiológicas de los pacientes EPOC, agotando de forma precoz la reserva ventilatoria.

Por todo lo anterior, en nuestro estudio, para llevar a cabo la prueba en tapiz se ha utilizado el protocolo descrito por *Porszasz y colaboradores* (183). Este autor desarrolló un algoritmo basado en el peso corporal del paciente para producir un aumento lineal de la carga de trabajo en el tapiz de manera que reproduzca el aumento lineal de los protocolos utilizados en la cicloergometría. Este algoritmo ha sido utilizado por diferentes autores (193), observando que las respuestas fisiológicas obtenidas eran similares en el tapiz y en el cicloergómetro. En general, estos autores observan que los parámetros ventilatorios (ventilación y frecuencia respiratoria) al inicio del ejercicio eran similares lo que sugiere que la ecuación de predicción de inicio en la cinta fue correcta. Estos datos son concordantes con lo observado en nuestro trabajo en el cual, con cargas iniciales no se han observado diferencias entre ambos procedimientos. De esta forma, en nuestro trabajo podemos considerar ambas intensidades de ejercicio como similares y así se infiere que las diferencias encontradas se explican por los diferentes tipos de ejercicio empleado (pedalear vs caminar).

1.2 Respuestas fisiológicas

La respuesta ventilatoria al ejercicio en pacientes con EPOC se encuentra aumentada respecto a los individuos sanos. Los estímulos para dicha excesiva ventilación incluyen: aumento del estímulo de los quimiorreceptores por el efecto de una relación ventilación/perfusión (V/Q) alterada, acidosis metabólica temprana, alteración en la musculatura periférica y la combinación de todos estos factores (194). Por otro lado, el ejercicio de caminar involucra la utilización de una mayor masa muscular en comparación con el pedaleo, lo que puede justificar que los valores de VO_2 alcanzados en el tapiz sean superiores a los alcanzados en el cicloergómetro (195). Además, los niveles de lactato en el cicloergómetro pueden encontrarse más elevados por la falta de entrenamiento o falta de costumbre en la vida diaria (196). En el cicloergómetro, el coste metabólico del ejercicio es distribuido en menos masa muscular por lo que la demanda metabólica del ejercicio aumenta, la glicolisis se encuentra acelerada y existe una acumulación de lactato y fatiga, la cual activa el estímulo ventilatorio (197).

En nuestro estudio se ha observado un VO_2 medio en tapiz superior al encontrado en el cicloergómetro: VO_2 medio en tapiz 19,6 ml/kg/min vs VO_2 medio en cicloergómetro 17,5 ml/kg/min, con una correlación entre ambos de R^2 0,63, $p > 0,05$). Ciavaglia (198) en un estudio en el cual comparó el comportamiento ventilatorio y metabólico en pacientes EPOC obesos en ambas pruebas (tapiz y cicloergómetro), observó que en el tapiz rodante se obtenían valores más elevados de VO_2 lo que implica una mayor capacidad aeróbica. En nuestro trabajo observamos que desde bajas intensidades de trabajo (20 vatios), existen diferencias a nivel de VO_2 siendo más elevado el alcanzado en el tapiz (*corresponde a figura 27 del apartado de resultados*). Otro estudio publicado por Holm (199) compara ambos tipos de PECP y estratifica a los pacientes en función del género. En oposición a esta Tesis, Holm y cols. no observan diferencias en el VO_2 alcanzado en función de la carga de trabajo, aunque en el análisis de los hombres existe una tendencia mayor (aunque no significativa) de alcanzar en el tapiz mayores cifras de VO_2 . En el citado trabajo (199), al igual que en el nuestro, se observan mayores valores de ventilación

alcanzados en el tapiz respecto al cicloergómetro (48,7 l/min vs 47,6 l/min respectivamente) sin publicar los resultados respecto a la saturación de oxígeno (Sat O₂) ni a los equivalentes.

En el análisis de los Equivalentes de la presente Tesis (Equivalente de O₂ (EqO₂) y Equivalente de CO₂ (EqCO₂)), se ha observado que la pendiente de comportamiento fue similar en ambas pruebas, encontrando diferencias entre ambos procedimientos tan sólo en los EqO₂. Si analizamos estos valores en la fase de reposo (previamente a comenzar el ejercicio), observamos que los EqO₂ en dicha fase difiere en función de la prueba a realizar, mientras que los EqCO₂ son similares lo que puede explicar estas diferencias al analizar los Eq a lo largo del esfuerzo (*corresponde a figura 28 del apartado de resultados*).

En el análisis de la ventilación, Ciavaglia (198) demostró que las disociaciones entre el comportamiento mecánico y la disnea asociada observada durante el ejercicio en la EPOC aumentan en proporción directa a la exigencia ventilatoria que prevalece en cada ejercicio. Se desprende que las diferencias en la intensidad de la percepción de la disnea entre pedalear y caminar pueden ocurrir en una determinada potencia de salida si las respuestas metabólicas y ventilatorias para estas tareas son diferentes. En nuestro estudio, se observa similar comportamiento en cargas iniciales siendo la respuesta ventilatoria superior en la cinta a cargas superiores, lo que pudiera explicar una mayor sensación de disnea en el tapiz (*corresponde a figura 30 del apartado de resultados*).

Por otro lado, en nuestro trabajo se ha observado un mayor grado de desaturación en el tapiz rodante respecto al cicloergómetro lo que puede explicarse por una menor eficacia del intercambio gaseoso durante el ejercicio en cinta. Palange y colaboradores (200) compararon las demandas ventilatorias y metabólicas durante el ejercicio en cicloergómetro y tapiz demostrando una mayor demanda ventilatoria durante la prueba de marcha. Estos autores demostraron una reducción de la eficacia del intercambio gaseoso durante la marcha como muestra de una mayor hipoxemia arterial y espacio muerto fisiológico.

1.3 Respuestas perceptivas

Las PECP están limitadas por los síntomas que refiere el paciente puesto que, en numerosas ocasiones, la prueba se detiene debido a que el paciente no tolera un mayor grado de disnea o la molestia en las extremidades inferiores no le permite continuar el ejercicio (201). Los factores perceptivos contribuyen, junto con otros factores (desarrollo de hiperinsuflación dinámica, disfunción muscular periférica y anomalías en el transporte de oxígeno), a una capacidad de ejercicio disminuida en el paciente con EPOC (137, 202).

Killian (203) en un trabajo ya clásico, observó que un elevado porcentaje de pacientes con EPOC, a pesar de presentar algunos de ellos graves anomalías en la mecánica respiratoria, interrumpían la PECP en cicloergómetro por la sensación subjetiva de molestia en extremidades inferiores. Evaluaron a 97 pacientes con limitación crónica al flujo de aire y observaron que la disnea fue el síntoma limitante en tan sólo el 26% siendo el dolor en las piernas predominante en el 43%. Estos resultados son comparables a nuestro trabajo en el cual, en el análisis de las respuestas perceptivas de los 70 pacientes al iniciar y al finalizar cada PECP, el 50% de los pacientes identificaron el síntoma limitante al final de la PECP en cicloergómetro como molestia en las piernas, respecto al 31% que refirió la disnea. Por otro lado, la escala de Borg en nuestro trabajo ha confirmado un mayor grado de disnea tras finalizar la prueba en tapiz que en el cicloergómetro (media de disnea 6,8/10 vs 5,9/10 respectivamente), *estos resultados corresponden a la tabla 13 del apartado de resultados.*

Murray (204) comparó las respuestas obtenidas en un mismo paciente con EPOC según se utilizase cicloergómetro o tapiz rodante. Este autor tras el análisis de 20 pacientes, concluye que cambios en la percepción de disnea en función del VO_2 y VE son mayores en el tapiz que en el cicloergómetro, siendo la disnea el síntoma por el que finalizan la prueba en tapiz. En dicho trabajo, el grado de disnea tras la PECP en tapiz fue de 8,5/10 frente a 6,7/10 tras la prueba en cicloergómetro. Mientras, el grado de molestia en extremidades inferiores tras el cicloergómetro fue 6,8/10 frente a 5,5/10, tras realizar la prueba en tapiz. Al igual que en nuestro grupo y en otros trabajos previos

(195), Murray obtiene un mayor VO_2 y mayor descenso de la Sat O_2 durante la prueba en tapiz que en el cicloergómetro. Sin embargo, ninguno de los dos artículos mencionados ha evaluado las diferencias en la hiperinsuflación entre ambos métodos.

Nuestro trabajo ha evaluado también el grado de molestia en las extremidades inferiores y la disnea a lo largo de la prueba a medida que se incrementaba la carga de trabajo en 41 pacientes. Se ha observado que los síntomas referidos al dolor de piernas son más elevados y de forma significativa, en el cicloergómetro que en el tapiz desde cargas muy bajas a 20 vatios, permaneciendo esta diferencia a lo largo del tiempo con cargas de trabajo más elevadas (40, 60 y 80 vatios). Sin embargo, en el análisis de la disnea, las diferencias en cada punto de corte según la carga de trabajo, no son tan claras como en la molestia de las piernas (*corresponde a figura 33 del apartado de resultados*).

Se ha observado una diferencia significativa a 40 vatios (mayor disnea en el tapiz que en el cicloergómetro) pero en el resto de cargas de trabajo (20, 60, 80 vatios) no hay diferencias estadísticamente significativas, aunque la disnea siempre es superior durante el tapiz respecto al cicloergómetro. Estos resultados se pueden explicar ya que la intolerancia al ejercicio en pacientes con EPOC es multifactorial y es el reflejo de una combinación de factores “centrales” y “periféricos” (205-206), siendo la disnea un síntoma que va a estar presente en estos enfermos, ya que, durante la realización del ejercicio, el paciente con EPOC desarrollará hiperinsuflación dinámica y disnea secundaria. Este fenómeno tiene más relevancia en grados más graves de la enfermedad, pero puede aparecer en cualquier estadio de la misma (207).

Estos datos sugieren que la limitación por síntomas durante las PECP en pacientes con EPOC depende del método utilizado. Morgan y Singh publicaron en el año 2007 una editorial en la revista *Thorax* (208) cuyo título resume a la perfección la especificidad y las diferencias existentes en cada método para realizar la PECP en pacientes EPOC: “*Assessing the exercise*

response to a bronchodilator in COPD: time to get off your bike?”. Esta editorial, defiende los test de caminar, como la PECP en tapiz rodante, como prueba de elección para la valoración de un tratamiento broncodilatador ya que permite identificar con mayor sensibilidad los cambios en la disnea tras el mismo. En el tapiz, la fatiga que se desarrolla en el músculo cuádriceps durante el cicloergómetro no se encuentra en principio tan presente. Estos autores defienden que aquellos pacientes limitados por dolor en extremidades inferiores durante el cicloergómetro no mejorarían tras la toma del fármaco broncodilatador ya que estos medicamentos actúan sobre la hiperinsuflación dinámica. Por otra parte, para el propio paciente es más beneficioso la mejoría en los metros alcanzados al caminar tras la inhalación de un broncodilatador que la mejoría en el tiempo de pedaleo.

2. Etapa 2: hiperinsuflación dinámica y fuerza muscular

Los resultados encontrados en nuestro trabajo ponen de manifiesto una mayor hiperinsuflación dinámica (HD) tras la PECP realizada en tapiz frente al cicloergómetro. Esta mayor HD viene representada por una caída más acusada en la capacidad inspiratoria tras finalizar el ejercicio en el tapiz rodante.

En el análisis de la fuerza muscular se observa una caída del nivel de la fuerza del cuádriceps tras el ejercicio en cicloergómetro, medida mediante dinamometría.

2.1 Hiperinsuflación dinámica

La presencia de una limitación al flujo espirado (*expiratory flow-limitation*) parece un predictor importante de tolerancia al ejercicio en pacientes con EPOC. En una cohorte de 52 pacientes (209) (todos ellos con limitación de

flujo), se observó una reducción de la carga de trabajo alcanzada en la PECP, así como un VO_2 disminuido. Por el contrario, el VO_2 alcanzado durante el ejercicio estuvo dentro de los límites normales en el 35% de los pacientes que no presentaron limitación al flujo de aire en reposo. Además, en todos los pacientes con una significativa limitación al flujo espirado se evidenció una hiperinsuflación en reposo (la CI se encontraba descendida por debajo del 80% del teórico). Por el contrario, la CI se encontraba preservada en aquellos pacientes sin limitación de flujo. Este estudio apoya lo publicado por el grupo de Koulouris (210) que sugiere, en primer lugar, una CI reducida es un buen marcador de limitación de flujo y favorecedor de desarrollo de HD durante el ejercicio; por otro lado, la CI en reposo representa los límites del volumen corriente durante el aumento de la ventilación en el ejercicio y por último la CI en reposo puede predecir los síntomas limitantes en función del VO_2 .

En nuestro trabajo se ha observado una diferencia significativa en la CI al finalizar el ejercicio en función del método empleado para llevar a cabo la PECP. No se han observado diferencias significativas en los valores de la CI basal (CI basal en cicloergómetro: 2.39 vs 2.17 en tapiz rodante). Sin embargo, la CI final en cicloergómetro fue de 1,58 litros vs 1,20 litros al finalizar el ejercicio en tapiz rodante. Se define la existencia de HD como un cambio en la CI desde el inicio de al menos 150 ml (211). En nuestro trabajo, en ambas pruebas desciende la CI al finalizar el ejercicio, pero en el tapiz se observa un descenso mayor, lo que orienta a que en este método se produce una mayor HD que en el cicloergómetro (caída de la CI cicloergómetro: 0.81 litros vs 1.08 en tapiz rodante). Esta afirmación se encuentra apoyada por una mayor sensación de disnea final en la prueba de caminar frente a la de pedalear con mayores valores de VE y caída mayor de la Sat O_2 tras la prueba en tapiz. En la literatura el valor del descenso de la CI previamente y al finalizar la PECP es variable. Callens (212) observa un descenso medio de 210 ml, mientras que O'Donnell (213) en pacientes con EPOC objetiva 370 mL. Estos datos nos reflejan una variabilidad de la caída en la CI, sin existir en la actualidad un consenso de una cifra concreta que defina el desarrollo de una HD.

Muchos autores defienden que la disnea es una experiencia individual y multifactorial cuyos mecanismos no son bien conocidos (194). El hecho de que la HD contribuye a la sensación de disnea (valorada mediante la escala de Borg) ha sido demostrado con asociaciones estadísticamente significativas en varias publicaciones previas (214). En nuestro estudio, los pacientes en el tapiz finalizan la prueba con menor capacidad inspiratoria y con mayor grado de disnea por lo que podemos inferir que la mayor HD desarrollada en el tapiz puede contribuir a mayor sensación de fatiga.

Estudios previos (215) han reconocido el efecto inicialmente beneficioso de la HD en el ejercicio, ya que esta HD desarrollada durante el ejercicio temprano permite aumentar la ventilación del paciente con EPOC mientras minimiza el discomfort a nivel respiratorio. Como resultado de la HD temprana las vías aéreas se encuentran estrechadas a altos volúmenes (cerca de CPT) y la limitación de flujo espiratoria es atenuada permitiendo a los pacientes aumentar el flujo espiratorio. De esta forma pacientes con EPOC severo pueden aumentar el nivel de ventilación con un aumento de la demanda metabólica de aproximadamente, 40 litros/minuto y generan presiones inspiratorias que exceden el 40% de la máxima teórica, todo ello con cambios mínimos (de uno o dos puntos) de la escala de Borg de disnea. Sin embargo, esta ventaja de la HD se hace negativa cuando el volumen corriente aumenta hasta dejar en el valor mínimo posible el volumen de reserva inspiratorio (VRI), aproximadamente 500 ml o el 10% de la capacidad pulmonar total. En ese momento, las fibras musculares diafragmáticas se encuentran acortadas y la frecuencia respiratoria no puede ser aumentada, por lo que la sensación de disnea se hace intolerable para el paciente y debe finalizar el ejercicio.

La hiperinsuflación dinámica (HD) como causa de limitación al ejercicio es un dato aceptado y demostrado por diferentes autores. En nuestro estudio se ha comprobado un mayor grado de atrapamiento aéreo en el tapiz respecto al cicloergómetro. Autores como Marin (216) han evaluado el descenso de la

capacidad inspiratoria (CI) durante el test de marcha, demostrando una correlación significativa entre la escala de disnea y el descenso de la CI, aceptándose que una reducción de la CI durante el ejercicio es una característica de la EPOC y se encuentra fuertemente asociada con la disnea. Hasta un 80-85% de pacientes con EPOC en grado moderado-severo descienden los valores de la CI incluso a niveles de ejercicio sub máximo (217).

La capacidad inspiratoria en nuestro trabajo, se ha medido al iniciar (en la fase de reposo) y al finalizar el ejercicio. La determinación de la CI es dependiente del esfuerzo por lo que la ejecución de la maniobra de la CI no es sencilla durante la realización del ejercicio. El estudio de Dolmage (218) valora la repetibilidad de maniobras de CI seriadas durante la fase de ejercicio incremental en pacientes con EPOC severo. En este artículo se revisan tres métodos de medición de CI y determinan la repetibilidad y la validación de los mismos, asumiendo en todas ellas que la capacidad pulmonar total no cambia con el ejercicio en pacientes con EPOC. Los pacientes alteran el patrón de frecuencia respiratoria previamente a realizar la maniobra de CI, por lo tanto, según afirman los autores, es necesario establecer una “pre-maniobra” en la línea de base en la cual calcular el volumen que va a ser tomado como referencia para llevar a cabo la CI. Este cambio en el patrón de frecuencia respiratoria dificulta la reproducibilidad de la maniobra por lo que en nuestro trabajo sólo se ha medido la CI en situación basal y al finalizar el ejercicio.

En la presente Tesis para la medición de la CI se ha tomado de referencia el trabajo de Guenette y colaboradores (125) en el cual se afirma que actualmente, no existen recomendaciones en la forma de realizar e interpretar la maniobra de la CI durante el ejercicio.

2.2 Fuerza muscular

Si analizamos los datos obtenidos en nuestro trabajo sobre fuerza muscular, observamos que existe una pérdida de fuerza valorada en el músculo cuádriceps que es significativa, tras el ejercicio en cicloergómetro respecto al tapiz. Se observa una caída de 6,7 Newtons tras el tapiz, mientras en el cicloergómetro, se observa una caída de 15,7 Newtons.

Los músculos periféricos en el paciente con EPOC presentan cambios importantes tanto a nivel funcional como estructural y molecular. Más específicamente los cuádriceps muestra una menor masa muscular (185, 219), un mayor número de capilares, contenido mitocondrial normal una menor concentración de mioglobina y un cambio porcentual de las fibras tipo I y II. La disfunción muscular periférica es una de las manifestaciones sistémicas más importantes de los pacientes con EPOC, por el deterioro en la capacidad en la capacidad de ejercicio y las consecuentes implicaciones en su calidad de vida, siendo una entidad multifactorial. De esta forma, la disfunción muscular en el paciente con EPOC, en particular del músculo cuádriceps, es reconocida (220-221). En nuestro estudio se ha objetivado un descenso de la fuerza del cuádriceps tras el pedaleo que conlleva que el síntoma limitante en este ejercicio sea el dolor en miembros inferiores.

Kharbanda y colaboradores (222) estudiaron la fuerza muscular del cuádriceps en pacientes con EPOC utilizando un dinamómetro de mano. Este grupo investiga sobre la pérdida de fuerza muscular del cuádriceps en pacientes con EPOC y lo correlaciona con distintos grados de severidad de la enfermedad medido por el descenso del FEV₁, al igual que otro grupo de trabajo, (223) concluyen, que la mayoría de pacientes con enfermedad obstructiva pulmonar presentan una debilidad del cuádriceps, incluso a edades jóvenes (45-60 años) y en estadios moderados de la enfermedad. Hipotetizan que la pérdida de fuerza, aparece incluso previamente a la disnea y que pudiera contribuir a una vida más sedentaria en estos pacientes, precipitando la *“espiral de la disnea”*. Por otro lado, concluyen que a mayor gravedad de la

enfermedad mayor pérdida de fuerza. Sin embargo, en el estudio citado no realizan una comparación de fuerza del cuádriceps tras dos formas de ejercicio.

La importancia de la utilización del cicloergómetro o el tapiz rodante para realizar una PECP, se ha demostrado en aspectos concretos como es la valoración de la eficacia de los broncodilatadores y la evaluación de programas de rehabilitación respiratoria en la capacidad de ejercicio. Durante la cicloergometría la respuesta ventilatoria modulada por el componente no aeróbico puede ser un importante factor diferencial respecto a la cinta en la cual, la contribución del metabolismo no aeróbico es mínima al utilizarse una variedad de grupos musculares mayor (224). Así en pacientes predominantemente limitados por la fatiga del músculo cuádriceps durante el ejercicio, la administración de un broncodilatador puede no necesariamente traducirse en mejoras en la tolerancia al ejercicio. Posibles diferencias en el grado de HD durante el ejercicio de caminar y pedalear, podrían influir en su respuesta a la broncodilatación. Estos autores no evaluaron las diferencias en el grado de HD por lo que la respuesta ventilatoria no era valorada en todas sus facetas.

Pepin (225) y colaboradores observaron un aumento más consistente y una mejoría en el tiempo de resistencia durante la marcha en comparación con el pedaleo tras la administración de un fármaco broncodilatador. Estos autores exploraron dos mecanismos fisiológicos como un intento de entender la diferente capacidad de respuesta entre ambos procedimientos: la respuesta cardiorrespiratoria y el grado de afectación del cuádriceps provocada por ambas pruebas de resistencia. Similar a lo observado en nuestro estudio, observaron pequeñas diferencias en parámetros como la frecuencia cardiaca o la ventilación entre ambas pruebas.

Otro trabajo canadiense (226) evalúa, mediante diferentes test de valoración muscular (entre otros utiliza dinamómetro de mano), la respuesta al cambio en pacientes con EPOC tras un programa de rehabilitación respiratoria. Concluyen que el dinamómetro puede ser una herramienta adecuada para el clínico porque ayuda a valorar la respuesta al programa de rehabilitación respiratoria.

En dichos programas, al realizar el entrenamiento con cicloergómetro, se obtiene una mejoría en la fuerza en miembros inferiores, por lo que la utilización de la PECP mediante cicloergómetro puede ser más sensible a la hora de valorar la respuesta a un programa de rehabilitación respiratoria que si se utiliza el tapiz rodante. El mismo grupo (227) publicó una revisión sobre las pruebas más adecuadas para valorar la capacidad de ejercicio, pero de miembros superiores, utilizando de nuevo el dinamómetro de mano.

Nuestro grupo apoya que, la valoración de la fuerza muscular utilizando herramientas sencillas como el dinamómetro de mano, ayuda a caracterizar al paciente con EPOC de una forma más completa.

3. Etapa 3: fatiga muscular: Twitch

Nuestros datos sobre el grado de fatiga del músculo cuádriceps provocada por ambas modalidades de ejercicio apoyan el concepto de que este músculo es reclutado de forma más extensa y completa durante el pedaleo que en la marcha, ya que se observa un claro descenso de la fuerza tras el ejercicio medido mediante dinamometría y se observa una mayor fatiga muscular cuando se evalúa la respuesta tras la estimulación magnética por el método twitch (Tw).

Respecto a la valoración de la existencia de fatiga muscular y su comportamiento según el método utilizado, autores como Man (228) demostraron que tras la PECP en cicloergómetro se objetiva una claudicación por dolor en piernas demostrada por una mayor fatigabilidad del cuádriceps (detectada mediante la técnica de twitch) que no se observaba en la prueba en tapiz rodante. Así la comparación de las diferencias entre los valores previos y post ejercicio entre el tapiz y la bicicleta revelaron una reducción significativamente mayor después del pedaleo en el twitch del cuádriceps (TwQ): TwQ 13.2 \pm 6.9% vs. 3.6 \pm 9.8%, y en el twitch potenciado (TwQp):

TwQp 16.6 _ 9.1% vs. 4.4 _ 10.5%. Esto sugiere que la limitación por síntomas en la EPOC es específica del método utilizado y que el papel de la disfunción del cuádriceps puede ser un factor limitante cuando se realiza la prueba de pedaleo. Sin embargo, la limitación mayor de este estudio, como sus autores reconocen, fue que no realizaron mediciones directas metabólicas o respiratorias, parámetros que han sido evaluados en nuestro trabajo y que orientan a diferentes causas de limitación según el método empleado.

En nuestro estudio en relación con los datos del Tw, observamos similares resultados a los comentados. Se observó un descenso más pronunciado en la fuerza del cuádriceps durante el cicloergómetro, observando, no obstante, una caída en ambos test sin observar significación estadística probablemente por el número limitado de pacientes. A nivel perceptual el principal hallazgo es que la disnea es el síntoma más común y limitante en el ejercicio de caminar en comparación con pedalear, en el que al esfuerzo el dolor de piernas llega a ser más prominente.

La fatiga del músculo esquelético se define como la pérdida en generar fuerza resultante de la actividad bajo una carga, situación que es reversible por el reposo (185). Es de particular interés clínico la LFF (fatiga a frecuencia bajas), que resulta en la pérdida de la fuerza generada en respuesta a las frecuencias de estimulación baja (10-20 Hz), esta fatiga LFF puede durar más de 24 horas (229). Convencionalmente la detección de LFF requiere la construcción de las curvas de fuerza-frecuencia usando electroestimulación tetánica, pero esto es a menudo impracticable y no tolerable por los pacientes. Una alternativa aceptable es medir la presión o tensión tras un estímulo supramáximo único (TwQ) porque la base del cambio en la curva fuerza-frecuencia de LFF es la amplitud de contracción reducida. Diferentes estudios han demostrado que se puede lograr estimulación supramáxima de los nervios femorales utilizando estimulación magnética y que la técnica puede utilizarse para detectar fatiga muscular de cuádriceps (230) resultados confirmados por otros investigadores (231-233).

Para la realización del twitch, se puede utilizar la estimulación eléctrica o magnética. La estimulación magnética tiene algunas ventajas sobre la

estimulación eléctrica: es una técnica bien tolerada y menos dolorosa para los pacientes, particularmente importante cuando se requieren estímulos repetidos. Además, la estimulación supramáxima es más fácil de alcanzar con estimulación eléctrica.

En nuestro estudio hemos utilizado el TwQ previamente y después de las pruebas de ejercicio fatigantes, evaluando el porcentaje de caída en el pico máximo obtenido tanto tras TwQ como el TwQ potenciado (TwQp) con estimulaciones supramáximas únicas. Nuestros hallazgos están en la línea de otros estudios que utilizaron así mismo, este parámetro, TwQ, TwQp midiéndose antes y después de los test de ejercicio (tapiz y bicicleta) (230).

4. Etapa 4: comparación de los test de caminata (tapiz rodante y test de marcha)

En esta etapa de trabajo se ha comprobado el grado de hiperinsuflación dinámica que se desarrolla durante las pruebas de caminata, como son el test de marcha de seis minutos (TM6M) y tapiz rodante. Se ha seleccionado el TM6M ya que es un test ampliamente utilizado y estandarizado y se ha comparado con un test similar por el mismo tipo de ejercicio empleado, pero más complejo en su realización e interpretación como es la PECP en tapiz rodante.

Tras los resultados de nuestro estudio se ha observado que durante ejercicios submáximos como es el test de marcha, también se desarrolla hiperinsuflación dinámica (HD). El diferente grado de HD en ambos test, superior en el tapiz rodante, puede atribuirse a que son ejercicios de distinta intensidad ya que la frecuencia cardíaca, la saturación de oxígeno y el grado de sintomatología referida ha sido diferente en ambas pruebas. Estos datos orientan a que diferentes tipos de protocolos producen diferentes respuestas, por lo que las equivalencias en ambos test no tienen cabida en la práctica clínica.

En pacientes con EPOC, la intolerancia al ejercicio tiene una etiología multifactorial (234). Los factores que contribuyen a esta capacidad de ejercicio reducida son: disfunción vascular periférica, anormalidad en el transporte de oxígeno, ineficiencia ventilatoria y desarrollo de HD (235). En pacientes con EPOC al aumentar la frecuencia respiratoria durante el ejercicio y acortarse el tiempo espiratorio, se desarrolla el fenómeno del atrapamiento aéreo con un progresivo descenso de la capacidad inspiratoria (236). En nuestro estudio se ha comprobado que se desarrolla un mayor grado de HD durante la prueba realizada en tapiz en comparación con el test de marcha, con una pérdida media de 970 ml y 190 ml en la maniobra de la CI tras realizar ambos test respectivamente. Hemos encontrado una relación inversa y estadísticamente significativa entre la disnea referida por el paciente tras realizar la prueba y la CI en ambos test. A priori, estos resultados sobre la diferencia en la CI, pueden explicar la presencia de disnea al finalizar ambas pruebas, y que la sensación sea mayor tras finalizar la prueba en tapiz frente al test de marcha (6,6/10 vs 4,3/10 respectivamente). Sin embargo, pacientes con caída similar de la CI pueden presentar diferente sensación de disnea. Clásicamente se han descrito distintos mecanismos por los cuales un paciente con EPOC desarrolla disnea durante el ejercicio (224, 237). Basándonos en los datos de nuestro trabajo, podemos afirmar que, aunque la HD parece un importante factor en la génesis de la disnea de nuestros pacientes no es probablemente el factor determinante para el desarrollo de la misma, ya que existe un grado alto de variabilidad en la percepción de la disnea en pacientes con EPOC tras finalizar el ejercicio y la CI tras el mismo.

Pepin y colaboradores demostraron que las respuestas perceptivas fueron consistentes con los hallazgos fisiológicos encontrados (224, 238). Sin embargo, existen reconocidas discrepancias entre las pruebas de función respiratoria y los síntomas en pacientes con EPOC. En nuestro estudio el único valor predictivo para la disnea tras finalizar el ejercicio fue la disnea en situación funcional basal ($r=0.4$, p 0.03 para TM6M y $r=0.5$, p 0.006 para el tapiz). No encontramos una relación entre valores funcionales estáticos y la

diferente percepción de disnea al finalizar ambas pruebas. Este hecho pone de manifiesto las conocidas desproporciones entre diferentes áreas de la enfermedad, en este caso, entre los parámetros funcionales y el componente perceptivo en cada enfermo.

Existen pocos estudios en la literatura médica, que hayan comparado pruebas de campo y pruebas de laboratorio. Palange y colaboradores (200) compararon el ejercicio al caminar frente al pedaleo y demostraron un mayor nivel de disnea y menor fatiga en las extremidades inferiores tras la prueba del shuttle test comparada frente a la PECP en cicloergómetro. Otros autores como Mathur y colaboradores (195), encontraron que la disnea es el síntoma limitante en ambos tipos de ejercicio comparados en el estudio (al igual que en nuestro trabajo analizaron el tapiz rodante y cicloergómetro). El hallazgo de que la disnea es el factor limitante en las pruebas de caminata pone en manifiesto la pregunta de si esta prueba puede ser más sensible al cambio para valorar intervenciones terapéuticas (228, 239). Marin y colaboradores estudiaron el desarrollo de HD durante el TM6M (216). En su estudio, calcularon la CI durante el test de marcha. Este trabajo evidencia una relación inversa entre la CI y la sensación de disnea referida al finalizar la prueba.

Las respuestas encontradas en nuestro estudio en ambas pruebas nos informan de que no son equivalentes. Se ha observado una FC máxima mayor alcanzada durante la prueba en tapiz (FC 130 ± 13 lpm) respecto al test de marcha (FC 113 ± 16 lpm). La SatO₂ al finalizar el tapiz (SatO₂ $89 \pm 3\%$) fue inferior que la del test de marcha (SatO₂ $92 \pm 2\%$). Basándonos en estos datos, las intensidades de ambas pruebas no son equivalentes, por lo que consideramos al test de marcha como una prueba sub-máxima en nuestro medio, contrariamente a lo que autores como Casas han defendido en la literatura (80). Este autor evalúa pacientes con EPOC en grado moderado-severo y encontró que durante la prueba de marcha los pacientes mostraron niveles de consumo de oxígeno máximos, mantenidos durante al menos los 3 últimos minutos del test. Una respuesta fisiológica similar fue recogida mostrando la

velocidad máxima de caminata la cual indicaba que pacientes con EPOC moderado/severo aumentaban la velocidad de la marcha para obtener su consumo máximo de oxígeno, por lo que este test fue considerado por el grupo como máximo. En el citado estudio de Casas fueron incluidos 8 pacientes con FEV₁ medio 50±13%. Durante el test de marcha obtuvieron una FC 130±8 lpm con una escala de disnea (medido mediante escala Borg) 5,4±1,3.

5. Limitaciones

En primer lugar, la mayoría de los pacientes incluidos han sido hombres por lo que los datos encontrados (particularmente en torno a la valoración de la capacidad inspiratoria y de la debilidad muscular) no son extrapolables a la población general con EPOC.

Sin embargo, en nuestro medio, la EPOC es más prevalente en hombres que en mujeres (al contrario que en otros países europeos). Es por esta razón que la mayoría de los pacientes analizados en esta Tesis son de sexo masculino, ya que se han seleccionado de las consultas externas de neumología y gran parte de la población que cumplía los criterios de selección para su participación en el estudio eran hombres.

En segundo lugar, la capacidad inspiratoria en nuestro trabajo, se ha realizado al iniciar y al finalizar la prueba de esfuerzo. Quizá hubiera aportado una información extraordinaria, el análisis de la capacidad inspiratoria durante el ejercicio, en la fase incremental de la prueba. Sin embargo, como se ha comentado previamente en el apartado de la discusión, (*etapa 2: hiperinsuflación dinámica y fuerza muscular*), la realización de la maniobra de CI durante el ejercicio es compleja en su ejecución, ya que es dependiente del esfuerzo del individuo que la realiza. Este hecho puede ser una limitación si se realiza la maniobra durante la fase incremental del ejercicio ya que pueden resultar curvas no valorables ni reproducibles, agotando la capacidad del

paciente tempranamente y dificultando al mismo tiempo, la correcta realización de la prueba de esfuerzo.

En tercer lugar, en la presente Tesis, no se han analizado las respuestas en test de resistencia, analizando únicamente pruebas incrementales. Actualmente los test de resistencia (endurance) parecen que aportan una información relevante sobre la capacidad de ejercicio, siendo incluso en referencias en la literatura (42, 56) pruebas más sensibles para valorar efectividad de las terapias (fármacos broncodilatadores o programas de rehabilitación respiratoria) o cambios en los síntomas. Esta Tesis ha tenido como objetivo analizar los test incrementales (a pesar de que el test de 6 minutos hay autores que lo defienden como prueba de resistencia) ya que son ampliamente utilizados en la práctica clínica. Puede ser objeto de estudios posteriores la comparación de protocolos de ejercicio incremental y de resistencia.

Por último, en alguna etapa del desarrollo de esta Tesis se han incluido un número de pacientes reducido. Esta limitación se ha intentado corregir utilizando a nivel estadístico pruebas no paramétricas y en la etapa 4, análisis de bootstrap, que es una técnica estadística que aumenta la potencia estadística cuando el número de pacientes incluidos es limitado. Aún y todo, los estudios previos comentados en la literatura no incluyen un número de pacientes muy superior a los de nuestro estudio, observando diferencias estadísticamente significativas, por lo que consideramos el número de pacientes incluidos como válido. Así las cosas, este número de pacientes incluido tiene una segunda justificación, ya que ha sido fruto del desarrollo temporal de la Tesis. En el presente trabajo, se inició la inclusión de pacientes en el Hospital Universitario de Cruces durante mi período de formación de especialista en Neumología, finalizando dicha inclusión en el Complejo Hospitalario de Navarra, centro de trabajo en el que me encuentro desarrollando mi profesión desde que finalicé la formación de neumóloga hasta la actualidad. Por lo tanto, los pacientes provienen de dos centros diferentes de

trabajo. Las diferencias entre los grupos han sido analizadas siendo ambos grupos comparables, hecho que ha permitido continuar y desarrollar el trabajo descrito.

6. Fortalezas

La mayor fortaleza de esta Tesis es el análisis integrado y la valoración global de la limitación al esfuerzo del paciente con EPOC. Esta Tesis ha analizado las principales limitaciones durante el esfuerzo en el paciente con EPOC que son: la limitación espiratoria al flujo, el desarrollo de hiperinsuflación dinámica y la respuesta periférica a nivel muscular. Todas estas respuestas han sido evaluadas mediante diferentes variables y se han comparado los diferentes métodos de PECP habituales en la práctica clínica: cicloergómetro, tapiz rodante y test de marcha. Aunque estas variables se han analizado previamente en otros trabajos de forma separada, no existen en la actualidad trabajos que analicen de forma global dichas respuestas. Por lo tanto, esta Tesis permite profundizar en el conocimiento y las limitaciones de los distintos métodos empleados para llevar a cabo la PECP, siendo esta información muy valiosa para seleccionar el método más adecuado en función del análisis que el clínico quiere realizar.

Así mismo, la realización de esta Tesis ha permitido aplicar de forma clínica e introducir en la práctica clínica habitual la maniobra de la capacidad inspiratoria ya que resulta ser una maniobra en principio accesible en todos los laboratorios de Exploración Funcional Respiratorio y que aporta una información valiosa del paciente con patología obstructiva, ayudando a comprender mejor la fisiopatología de esta enfermedad.

Del mismo modo, considero importante la valoración de la fuerza muscular mediante métodos no invasivos en los Laboratorios de Exploración Funcional Respiratoria porque aporta una información complementaria con técnicas sencillas y económicas. Con la realización de este estudio el equipo

investigador ha podido familiarizarse con estos métodos complementarios que resultan útiles en la caracterización de pacientes con EPOC. Por último, otra fortaleza del estudio ha sido haber implementado el tapiz rodante (técnica poco frecuente en nuestro “medio respiratorio”) en el Laboratorio de Exploración Funcional Respiratoria.

Tras el desarrollo, valoración e interpretación de los resultados de este trabajo, se individualiza el método de solicitud del tipo de prueba de esfuerzo ya que como se ha discutido, ambas pruebas no son equivalentes y las respuestas encontradas en cada una de ellas dependen del método utilizado.

CONCLUSIONES

CONCLUSIONES A LOS OBJETIVOS PRIMARIOS Y SECUNDARIOS:

El objetivo principal de la presente Tesis ha sido evaluar si las respuestas fisiológicas y perceptuales encontradas durante la realización de las pruebas de esfuerzo mediante pedaleo o caminar en pacientes con EPOC son diferentes.

Objetivo primario:

1. Describir, comparar y analizar las diferentes respuestas fisiológicas y perceptivas obtenidas en pacientes con EPOC durante la realización de una prueba de esfuerzo cardiopulmonar (PECP) en función del método utilizado: tapiz rodante vs cicloergómetro.
- La Prueba de Esfuerzo Cardiopulmonar (PECP) realizada en cicloergómetro presenta diferentes respuestas fisiológicas y perceptivas respecto a la realizada en tapiz rodante en pacientes con Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC)
 - En el tapiz rodante se alcanzan mayores niveles de consumo de oxígeno y de ventilación así como mayor frecuencia respiratoria, siendo los niveles de saturación menores al finalizar el ejercicio en las pruebas de tapiz.
 - Estas diferencias se observan a lo largo de los distintos niveles de carga.
 - En el cicloergómetro, el síntoma limitante ha sido el dolor en extremidades inferiores, mientras que en el tapiz ha sido la disnea.

- Esta distinta respuesta perceptiva se mantiene en diferentes intensidades de carga de trabajo.
- Estos hallazgos sugieren que la limitación en las PECP en pacientes con EPOC es específica del método con que se realiza.

Objetivos secundarios:

2. Analizar si existen diferencias en el grado de hiperinsuflación dinámica durante las PECP realizadas en cicloergómetro o tapiz rodante.
 - Existe una mayor caída de la capacidad inspiratoria tras el ejercicio en tapiz rodante respecto al cicloergómetro, lo que sugiere que en el tapiz rodante se desarrolla una mayor hiperinsuflación dinámica que en el cicloergómetro.
3. Analizar si existen diferencias en la fatiga/debilidad muscular durante las PECP en función del método seleccionado cicloergómetro o tapiz rodante.
 - Tras la prueba de esfuerzo en cicloergómetro se observa una mayor pérdida de fuerza muscular en miembros inferiores (músculo cuádriceps) respecto a la observada en el tapiz rodante.
 - Tras la prueba de esfuerzo en cicloergómetro se observa una mayor debilidad muscular/fatiga en miembros inferiores (músculo cuádriceps) respecto a la observada en el tapiz rodante medida mediante estimulación magnética.

4. Comparar las diferencias en las respuestas perceptivas y grado de hiperinsuflación dinámica durante la PECP en tapiz rodante y el test de marcha de seis minutos.
- Las respuestas encontradas en ambas pruebas de caminata son diferentes siendo el test de marcha una prueba de menor intensidad respecto al tapiz rodante.
 - En ambas pruebas el síntoma limitante es la disnea, siendo ésta de menor intensidad tras finalizar el test de marcha que en el tapiz rodante.
 - En ambas pruebas se desarrolla una hiperinsuflación dinámica, aunque de grado menor (por una menor caída en la capacidad inspiratoria) tras el test de marcha.
 - La disnea a lo largo del esfuerzo en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica es de origen multifactorial y no sólo se puede explicar por el atrapamiento aéreo que se desarrolla durante el ejercicio de caminar.

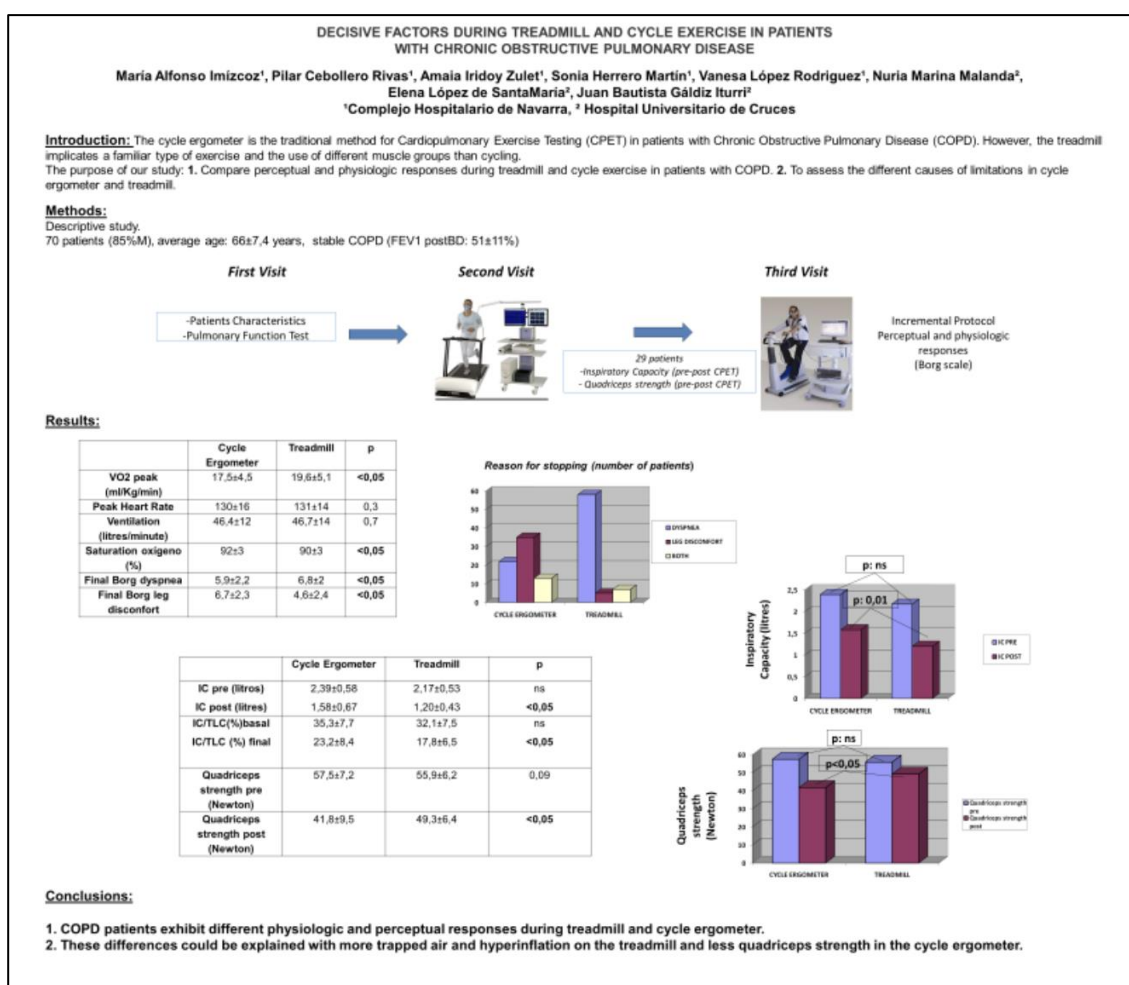
CONTRIBUCIÓN CIENTÍFICA

Comunicaciones:

Los resultados preliminares de esta Tesis Doctoral han sido presentados en los siguientes congresos:

Congresos Internacionales

- **Comunicación oral:** “Decisive factors during treadmill and cycle exercise in patients with chronic obstructive pulmonary disease”. Congreso Europeo de Respiratorio (*ERS Congress, Amsterdam Septiembre 2015*).



- **Póster discusión:** “Differences in exercise test in COPD patients according with the method of evaluation: treadmill vs cycle ergometer”. Congreso Americano (*ATS, Denver Colorado Mayo 2011*).

Congresos Nacionales:

- **Póster discusión:** “Diferentes respuestas fisiológicas y perceptivas en la prueba de esfuerzo cardiopulmonar en tapiz y el test de marcha en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica”. Congreso Nacional Patología del Aparato Respiratorio (SEPAR, Gran Canaria, Junio 2015).

Este póster ha sido eliminado por derechos de autoría.

- **Póster discusión:** “Diferentes respuestas fisiológicas y perceptivas en las pruebas de esfuerzo cardiopulmonar en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica en función del método utilizado: cicloergómetro vs tapiz rodante”. Congreso Nacional Patología del Aparato Respiratorio (SEPAR, Gran Canaria, Junio 2015).

Este póster ha sido eliminado por derechos de autoría.

Publicaciones:

“Assessment of dyspnea and dynamic hyperinflation in male patients with chronic obstructive pulmonary disease during a six minute walk test and an incremental treadmill cardiorespiratory exercise test”. Alfonso M, Bustamante V, Cebollero P, Antón M, Herrero S, Gáldiz JB. Assessment of dyspnea and dynamic hyperinflation in male patients with chronic obstructive pulmonary disease during a six minute walk test and an incremental treadmill cardiorespiratory exercise test. Rev Port Pneumol 2017; 23(5):266-272.

BIBLIOGRAFÍA

1. Wagner PD: Determinants of maximal oxygen transport and utilization. *Annu Rev Physiol* 1996; 58: 21–50
2. Wagner PD: New ideas on limitations to $\dot{V}O_2$ max. *Exer Sport Sci Rev* 2000; 28:10–14.
3. Kaufman MP, Forster HV: Reflexes control- ling circulatory, ventilatory, and airway responses to exercise; in Rowell L, Sheperd J (eds): *APS Handbook of Physiology: Exercise*. New York, Oxford Press,1996, pp 381–447.
4. Winchester PK, Williamson JW, Mitchell JH: Cardiovascular responses to static exercise in patients with Brown-Séquard syndrome. *J Physiol* 2000; 527:193–202.
5. Knight DR, Schaffartzik W, Poole DC, Hogan MC, Bebout DE, Wagner PD: Effects of hyperoxia on maximal leg O_2 supply and utilization in men. *J Appl Physiol* 1993; 75:2586–2594.
6. McAllister RM, Laughlin MH: Short-term exercise training alters responses of porcine femoral and brachial arteries. *J Appl Physiol* 1997; 82: 1438–1444.
7. Bryan AC, Bentivoglio LG, Beerel F, MacLeish H, Zidulka A, Bates DV: Factors affecting regional distribution of ventilation and perfusion in the lung. *J Appl Physiol* 1964; 19:395– 402.
8. Dempsey JA, Forster HV, Ainsworth DM: Regulation of hyperpnea, hyperventilation, and respiratory muscle recruitment during exercise; in Dempsey JA, Pack AI (eds): *Regulation of Breathing*. New York, Marcel Dekker, 1995, pp 1065–1133.
9. Fregosi RF, Dempsey JA: The effect of exercise in normoxia and acute hypoxia on respiratory muscle metabolites. *J Appl Physiol* 1986; 60: 1274–1283.
10. Weber KT, Janicki JS, McElroy PA. Determination of aerobic capacity

- and the severity of chronic cardiac and circulatory failure. *Circulation* 1987; 76: VI40–VI45.
11. Enright PL, McBurnie MA, Bittner V, et al. Cardiovascular Health Study. The 6-min walk test: a quick measure of functional status in elderly adults. *Chest* 2003; 123: 387–398.
 12. Gibbons WJ, Fruchter N, Sloan S, Levy RD. Reference values for a multiple repetition 6-minute walk test in healthy adults older than 20 years. *J Cardiopulm Rehabil* 2001; 21: 87–93.
 13. Troosters T, Gosselink R, Decramer M. Six minute walking distance in healthy elderly subjects. *Eur Respir J* 1999; 14: 270–274.
 14. Jones NL, ed. *Clinical Exercise Testing*, 4th Edn. Philadelphia, WB Saunders, 1997; pp. 67–69.
 15. Martinez 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.
 16. Pratter MR, Curley FJ, Dubois J, Irwin RS. Cause and evaluation of chronic dyspnea in a pulmonary disease clinic. *Arch Intern Med* 1989; 149: 2277–2282.
 17. Weisman IM, Zeballos RJ. Clinical evaluation of unexplained dyspnea. *Cardiologia* 1996; 41: 621–634.
 18. McElroy PA, Janicki JS, Weber KT. Cardiopulmonary exercise testing in congestive heart failure. *Am J Cardiol* 1988; 62: 35A–40A.
 19. Agostoni PG, Wasserman K, Perego GB, et al. Non-invasive measurement of stroke volume during exercise in heart failure patients. *Clin Sci* 2000; 98: 545–551.

20. Jones S, Elliott PM, Sharma S, McKenna WJ, Whipp BJ. Cardiopulmonary responses to exercise in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Heart* 1998; 80: 60–67.
21. Meyer K, Westbrook S, Schwaibold M, Hajric R, Peters K, Roskamm H. Short-term reproducibility of cardiopulmonary measurements during exercise testing in patients with severe chronic heart failure. *Am Heart J* 1997; 134:20–26.
22. Jack S, Rossiter HB, Pearson MG, Ward SA, Warburton JC, Whipp BJ. Ventilatory responses to inhaled carbondioxide, hypoxia and exercise in idiopathic hyperventilation. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 170: 118–125.
23. Hammo AH, Weinberger MM. Exercise-induced hyper-ventilation: a pseudoasthma syndrome. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1999; 82: 574–578.
24. Gardin JM, Isner JM, Ronan JA Jr, Fox SM 3rd. Pseudoischemic “false positive” S-T segment changes induced by hyperventilation in patients with mitral valve prolapse. *Am J Cardiol* 1980; 45: 952–958.
25. Epstein SK, Zilberberg MD, Jacoby C, Ciubotaru RL, Kaplan LM. Response to symptom-limited exercise in patients with the hepatopulmonary syndrome. *Chest* 1998; 114: 736–741.
26. Kahaly G, Hellermann J, Mohr-Kahaly S, Treese N. Impaired cardiopulmonary exercise capacity in patients with hyperthyroidism. *Chest* 1996; 109: 57–61.
27. MacGowan GA, Panzak G, Murali S. Exercise-related ventilatory abnormalities are more specific for functional impairment in chronic heart failure than reduction in peak exercise oxygen consumption. *J*

- Heart Lung Transplant 2001; 20: 1167–1173.
28. Lugliani R, Whipp BJ, Wasserman K. Doxapram hydrochloride: a respiratory stimulant for patients with primary alveolar hypoventilation. Chest 1979; 76: 414–419.
29. Shea SA, Andres LP, Shannon DC, Banzett RB. Ventilatory responses to exercise in humans lacking ventilatory chemosensitivity. J Physiol 1993; 468: 623–640
30. Paton JY, Swaminathan S, Sargent CW, Hawksworth A, Keens TG. Ventilatory response to exercise in children with congenital central hypoventilation syndrome. Am Rev Respir Dis 1993; 147: 1185–1191.
31. Diaz O, Villafranca C, Ghezzi H, et al. Breathing pattern and gas exchange at peak exercise in COPD patients with and without tidal flow limitation at rest. Eur Respir J 2001; 17: 1120–1127.
32. Pinto AC, Evangelista T, de Carvalho M, Paiva T, de Lurdes Sales-Luis M. Respiratory disorders in ALS: sleep and exercise studies. J Neurol Sci 1999; 169: 61–68.
33. Hansen JE, Sue DY, Wasserman K. Predicted values for clinical exercise testing. Am Rev Respir Dis 1984; 129: S49–S55.
34. Whipp BJ, Wasserman K. Alveolar–arterial gas tension differences during graded exercise. J Appl Physiol 1969; 27: 361–365.
35. Badesch DB, Abman SH, Ahearn GS, et al. Medical therapy for pulmonary arterial hypertension: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. Chest 2004; 126: 35S–62S.

36. Lee YC, Singh B, Pang SC, de Klerk NH, Hillman DR, Musk AW. Radiographic (ILO) readings predict arterial oxygen desaturation during exercise in subjects with asbestosis. *Occup Environ Med* 2003; 60: 201–206.
37. Riley M, Nicholls DP, Nugent AM, et al. Respiratory gas exchange and metabolic responses during exercise in McArdle's disease. *J Appl Physiol* 1993; 75: 745–754.
38. Cooper CB, Storer TW, eds. *Exercise testing an interpretation: A practical approach*. Cambridge, Cambridge University Press, 2001.
39. Borg GA. Psychophysical basis of perceived exertion. *Med Sci Sports Exerc* 1982; 14: 377–381.
40. Hamilton AL, Killian KJ, Summers E, Jones NL. Symptom intensity and subjective limitation to exercise in patients with cardiorespiratory disorders. *Chest* 1996; 110: 1255–1263.
41. Burgos F, Casán P, Ortega F, Puente-Maestu L, Togores B, Roca J. Normativa SEPAR: pruebas de ejercicio cardiopulmonar. *Arch Bronconeumol* 2001; 37: 247-268.
42. Weisman I, Beck K, Casaburi R, Cotes J, Crapo R, Dempsey. ATS/ACCP Statement on Cardiopulmonary Exercise Testing. *J. Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167:1451–1452.
43. Harms CA, McClaran SR, Nickele GA, Pegelow DF, Nelson WB, Dempsey JA: Effect of exercise-induced arterial O₂ desaturation on V̇_{O₂}max in women. *Med Sci Sports Exer* 2000; 32: 1101–1108.
44. Smith DD. Pulmonary impairment/disability evaluation: controversies and criticisms. *Clin Pulm Med* 1995; 2: 334–343.
45. Gallagher CG. Exercise and chronic obstructive pulmonary disease. *Med Clin North Am* 1990; 74:619–641

46. Gallagher CG. Exercise limitation and clinical exercise testing in chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Chest Med* 1994; 15:305–326.
47. Oelberg DA, Kacmarek RM, Pappagianopoulos PP, Ginns LC, Systrom DM. Ventilatory and cardiovascular responses to inspired He-O₂ during exercise in chronic obstructive pulmonary disease [see comments]. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158:1876–1882.
48. Richardson RS, Sheldon J, Poole DC, Hopkins SR, Ries AL, Wagner PD. Evidence of skeletal muscle metabolic reserve during whole body exercise in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159: 881–885.
49. O'Donnell DE, Webb KA. Exertional breathlessness in patients with chronic airflow limitation: the role of lung hyperinflation. *Am Rev Respir Dis* 1993; 148:1351–1357.
50. O'Donnell DE, Bertley JC, Chau LK, Webb KA. Qualitative aspects of exertional breathlessness in chronic airflow limitation: pathophysiologic mechanisms. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155:109–115.
51. Mahler DA, Horowitz MB. Clinical evaluation of exertional dyspnea. *Clin Chest Med* 1994; 15: 259-269.
52. Galie N, Humbert M, Vachiery JL, Gibbs S, Lang I, Torbicki A. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2015.
53. Sterk PJ, Fabbri LM, Quanjer PH, Cockcroft DW, O'Byrne PM, Anderson SD, Juniper EF, Malo JL. Airway responsiveness: standardized challenge testing with pharmacological, physical and sensitizing stimuli in adults. Report of Working Party Standardization of Lung Function

- Tests, European Community for Steel and Coal. Official statement of the European Respiratory Society. *Eur Respir J Suppl* 1993; 16:53–83.
54. European Respiratory Society. Clinical exercise testing with reference to lung diseases: indications, standardization and interpretation strategies. ERS Task Force on Standardization of Clinical Exercise Testing. *Eur Respir J* 1997; 10: 2662–2689.
55. Roca J, Whipp BJ, editors. European Respiratory Society Monograph 6: Clinical Exercise Testing. Lausanne, Switzerland: European Respiratory Society; 1997. p. 164.
56. Palange P, Ward SA, Carlsen K, Casaburi R, Gallagher CG, Gosselink R. Recommendations on the use of exercise testing in clinical practice. *Eur Respir J*. 2007; 29: 185-209.
57. American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation. Pulmonary rehabilitation: joint ACCP/AACVPR evidence-based guidelines. ACCP/AACVPR Pulmonary Rehabilitation Guidelines Panel. *Chest* 1997; 112: 1363–1396.
58. Maltais F, LeBlanc P, Jobin J, Berube C, Bruneau J, Carrier L, Breton MJ, Falardeau G, Belleau R. Intensity of training and physiologic adaptation in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155: 555–561.
59. O'Donnell DE, Lam M, Webb KA: Spirometric correlates of improvement in exercise performance after anticholinergic therapy in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160: 542–549.
60. Wedzicha J, Banerji D, Chapman K, Vestbo J, Roche N, Ayers T. Indacaterol-glycopyrronium versus salmeterol-fluticasone for COPD. *N Engl J Med* 2016; 374: 2222-2234.
61. Burgos F, Casan P, et al. Manual SEPAR de procedimientos de evaluación de la función pulmonar II. Permanyer, Barcelona, 2004.
62. Zeballos RJ, Weisman IM: Behind the scenes of cardiopulmonary

- exercise testing. Clin Chest Med 1994; 15:193–213.
63. Jones NL: Clinical Exercise Testing, ed 4. Philadelphia, Saunders, 1997.
64. Lollgen H, Ulmer H-V, Crean P (eds): Eur Heart Assoc Report of the Task Force Conference on Ergometry. Recommendations and standard guidelines for exercise testing. Eur Heart J 1988;9 (suppl K):1–37.
65. Weisman IM, Zeballos RJ: Clinical exercise testing. Clin Chest Med 2001; 22:679–701.
66. Carlson DJ, Ries AL, Kaplan RM: Prediction of maximum exercise tolerance in patients with COPD. Chest 1991; 100:307–311.
67. Sue DY, Oren A, Hansen JE, Wasserman K: Diffusing capacity for carbon monoxide as a predictor of gas exchange during exercise. N Engl J Med 1987; 316:1301–1306.
68. Szlachcic J, Massie BM, Kramer BL, Topic N, Tubau J: Correlates and prognostic implication of exercise capacity in chronic congestive heart failure. Am J Cardiol 1985; 55: 1037–1042.
69. Wasserman K, Hansen JE, Sue DY, Casaburi R, Whipp BJ: Principles of Exercise Testing and Interpretation, ed 3. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 1999.
70. 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 pulmonary resection. Chest 1992;102: 1774–1779.

71. Girish M, Trayner E Jr, Dammann O, Pinto- Plata V, Celli B: Symptom-limited stair climbing as a predictor of postoperative cardiopulmonary complications after high-risk surgery. *Chest* 2001; 120:1147–1151.
72. Montes de Oca M, Ortega Balza M, Lezama J, Lopez JM: Chronic obstructive pulmonary disease: Evaluation of exercise tolerance using three different exercise tests. *Arch Bronconeumol* 2001; 37:69–74.
73. Olsen GN, Bolton JW, Weiman DS, Hornung CA: Stair climbing as an exercise test to predict the postoperative complications of lung resection. Two years' experience. *Chest* 1991; 99: 587–590.
74. Pollock M, Roa J, Benditt J, Celli B: Estimation of ventilatory reserve by stair climbing. A study in patients with chronic airflow obstruction. *Chest* 1993; 104: 1378–1383.
75. Sciruba FC, Slivka WA: Six-minute walk testing. *Semin Respir Crit Care Med* 1998; 19: 383– 392
76. Balke B: A simple field test for the assessment of physical fitness. *CARI Report* 1963; 63:18.
77. Cooper KH: A means of assessing maximal oxygen intake. Correlation between field and treadmill testing. *JAMA* 1968; 203:201–204.
78. McGavin CR, Gupta SP, McHardy GJ: Twelve-minute walking test for assessing disability in chronic bronchitis. *Br Med J* 1976; 1:822–823.
79. Butland RJA, Pang J, Gross ER, Woodcock AA, Geddes DM: Two-, 6-, and 12-minute walking tests in respiratory disease. *Br Med J* 1982; 284:1607–1608.

80. Casas A, Vilaro J, Rabinovich R, Mayer A, Barberá JA, Rodríguez-Roisin R. Encouraged 6-min walking test indicates maximum sustainable exercise in COPD patients. *Chest* 2005; 128: 55-61.
81. Singh SJ, Morgan MD, Scott S, Walters D, Hardman AE: Development of a shuttle walking test of disability in patients with chronic airways obstruction. *Thorax* 1992; 47:1019– 1024.
82. Singh SJ, Morgan MD, Hardman AE, Rowe C, Bardsley PA: Comparison of oxygen uptake during a conventional treadmill test and the shuttle walking test in chronic airflow limitation. *Eur Respir J* 1994; 7:2016–2020.
83. Revall SM, Morgan MD, Singh SJ, Williams J, Hardman AE: The endurance shuttle walk: A new field test for the assessment of endurance capacity in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 1999; 54:213–222.
84. Morales FJ, Martínez A, Méndez M, Agarrado A, Ortega F, Fernández-Guerra J, Montemayor T, Burgos J: A shuttle walk test for assessment of functional capacity in chronic heart failure. *Am Heart J* 1999; 138:291–298.
85. Beaver WL, Wasserman K, Whipp BJ. On-line computer analysis and breath-by-breath graphical display of exercise function tests. *J Appl Physiol* 1973; 34: 128-132.
86. Noguchi H, Ogushi Y, Yoshiya N, Itakura N, Yamabayashi H. Breath-by-breath VCO and VO require compensation for transport delay and dynamic response. *J Appl Physiol* 1982; 52: 79-84.
87. Yamamoto Y, Takei Y, Mokushi K, Morita H, Mutoh Y, Miyashita M. Breath-by-breath measurement of alveolar gas exchange with a slow-response gas analyser. *Med Biol Engl Comput* 1987; 25: 141-146.
88. Beaver WL, Lamarra N, Wasserman K. Breath-by-breath measurement

- of true alveolar gas exchange. *J Appl Physiol* 1981; 51: 1662-1675.
89. Sue DY, Hansen JE, Bliass M, Wasserman K. Measurement and analysis of gas exchange during exercise using a programmable calculator. *J Appl Physiol* 1980; 49: 456-461.
90. Lamarra N, Whipp BJ. Measurement of pulmonary gas exchange. In: Maud PJ, Foster C, editores. *Physiological assessment of human fitness*. Champaign, IL, USA: Human Kinetics, 1995; 19-35.
91. Wilmore JH, Costill DL. Adequacy of the Haldane transformation in the computation of exercise $\dot{V}O_2$ in man. *J Appl Physiol* 1973; 2 35: 85-98.
92. Swanson GD. Breath-by-breath considerations for gas exchange kinetics. En: Ceretilli P, Whipp BJ, editores. *Exercise bioenergetics and gas exchange*. Amsterdam: Elsevier/North Holland, 1980; 211-222.
93. Porszasz J, Barstow TJ, Wasserman L. Evaluation of a symmetrically disposed Pitot tube flowmeter for measuring gas flow during exercise. *J Appl Physiol* 1994; 77: 2659-2665.
94. Scuderi PE, MacGregor DA, Bowton DL, Harris LC, Anderson R, James RL. Performance characteristics and interanalyzer variability of $\dot{V}O_2$ measurements using tonometered human blood. *Am Rev Respir Dis* 1993; 147: 1354-1359.
95. Zeballos RJ, Weisman IM: Reliability of non- invasive oximetry in black subjects during exercise and hypoxia. *Am Rev Resp Dis* 1991; 144:1240–1244.

96. Buchfuhrer MJ, Hansen JE, Robinson TE, Sue DY, Wasserman K, Whipp BJ: Optimizing the exercise protocol for cardiopulmonary assessment. *J Appl Physiol* 1983; 55:1558–1564.
97. Froelicher VE Jr, Brammell H, Davis G, Noguera I, Stewart A, Lancaster MC: A comparison of the reproducibility and physiologic response to three maximal treadmill exercise protocols. *Chest* 1974; 65:512–517.
98. Quanjer PH, Tammeling GJ, Cotes JE, Pedersen OF, Peslin R, Yernault JC. Lung volumes and forced ventilatory flows. Report working party: standardization of lung function testing. *Eur Respir J* 1993; 6: 135-140
99. Clark JH, Greenleaf JE. Electronic bicycle ergometer: a simple calibration procedure. *J Appl Physiol* 1971; 30: 440-442.
100. Van Praagh E, Bedu M, Roddier P, Coudert J. A simple calibration method for mechanically braked cycle ergometers. *Int J Sports Med* 1992; 13: 27-30.
101. Russell JC, Dale JD. Dynamic torque meter calibration of bicycle ergometers. *J Appl Physiol* 1986; 61: 1217-1220.
102. Myers J, Buchanan N, Walsh D, Kraemer M, McAuley P, Hamilton-Wessler M, Froelicher VF: Comparison of the ramp versus standard exercise protocols. *J Am Coll Cardiol* 1991;17: 1334–1342.
103. Bader DS, Maguire TE, Balady GJ: Comparison of ramp versus step protocols for exercise testing in patients 1 or = 60 years of age. *Am J Cardiol* 1999; 83:11–14.
104. Fairbairn MS, Blackie SP, McElvaney NG, Wiggs BR, Paré PD, Pardy RL. Prediction of heart rate and oxygen uptake during incremental and maximal exercise in healthy adults. *Chest* 1994; 105: 1365-1369.
105. Ortega, F, Montemayor T, Sánchez A, Cabello F, Castillo J. Role of cardiopulmonary exercise testing and the criteria used to deter- mine

- disability in patients with severe chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 150: 747-751.
106. Johnson BD, Weisman IM, Zeballos RJ, Beck KC: Emerging concepts in the evaluation of ventilatory limitation during exercise: The exercise tidal flow-volume loop. *Chest* 1999;116: 488–503.
107. Dillard TA, Piantadosi S, Rajagopal KR: Determinants of maximum exercise capacity in patients with chronic airflow obstruction. *Chest* 1989; 96: 267–271.
108. Loughheed MD, Webb KA, O'Donnell DE: Breathlessness during induced lung hyperinflation in asthma: The role of the inspiratory threshold load. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152: 911–920.
109. Leblanc P, Summers E, Inman MD, Jones NL, Campbell EJ, Killian KJ: Inspiratory muscles during exercise: A problem of supply and demand. *J Appl Physiol* 1988; 64: 2482–2489.
110. Beck KC: Evaluating exercise capacity and air- way function in the athlete; in Weiler JM (ed): *Allergic and Respiratory Disease in Sports Medicine*. New York, Marcel Dekker, 1997.
111. Hyatt RE: The interrelationships of pressure, flow and volume during various respiratory maneuvers in normal and emphysematous subjects. *Am Rev Respir Dis* 1961; 83:676–683.
112. Olafsson S, Hyatt RE: Ventilatory mechanics and expiratory flow limitation during exercise in normal subjects. *J Clin Invest* 1969; 48:564–573.
113. Johnson BD, Reddan WG, Seow KC, Dempsey JA: Mechanical constraints on exercise hyperpnea in a fit aging population. *Am Rev Respir Dis* 1991; 143:968–977.
114. Babb TG: Ventilatory response to exercise in subjects breathing CO₂ or HeO₂. *J Appl Physiol* 1997; 82:746–754.
115. Johnson BD, Saupe KW, Dempsey JA: Mechanical constraints on exercise hyperpnea in endurance athletes. *J Appl Physiol* 1992;73: 874–886.

116. Marciniuk DD, Watts R, Gallagher CG: Dead space loading and exercise limitation in patients with interstitial lung disease. *Chest* 1994; 105:183–189.
117. Marciniuk DD, Sridhar G, Clemens RE, Zintel TA, Gallagher CG: Lung volumes and expiratory flow limitation during exercise in interstitial lung disease. *J Appl Physiol* 1994; 77:963– 973.
118. Koulouris NG, Dimopoulou I, Valta P, Finkelstein R, Cosio MG, Milic-Emili J: Detection of expiratory flow limitation during exercise in COPD patients. *J Appl Physiol* 1997; 82:723– 731.
119. Coates AL, Desmond KJ, Demizio D, Allen P, Beaudry PH: Sources of error in flow-volume curves: Effect of expired volume measured at the mouth vs. that measured in a body plethysmograph. *Chest* 1988; 94:976–982.
120. Hyatt RE: Effort independence and forced expiratory flow. *Chest* 1980; 77:246–248.
121. García Río F. Importancia del atrapamiento aéreo en la EPOC. *Arch Bronconeumol* 2005; 41 (Supl. 3): 1-8.
122. Milic-Emili J. Inspiratory capacity and exercise tolerance in chronic obstructive pulmonary disease. *Can Respir J* 2000; 7: 282-285.
123. García-Río, Romero D, Lores V. Dynamic hyperinflation, arterial blood oxygen and airway oxidative stress in stable COPD patients. *Chest* 2011; 140: 961-969.
124. Vassaux C, Torre-Bouscoulet L, Zeineldine S. Effects of hyperinflation on the oxygen pulse as a marker of cardiac performance in COPD. *Eur Respir J* 2008; 32: 1275-1282.
125. Guenette J, Chin R, Cory J, Webb K, O'Donnell D. Inspiratory capacity during exercise: measurement, analysis and interpretation. *Pulmonary Medicine* 2013; article ID 956081.
126. Lisboa C, Leiva AQ, Pinochet R, Repetto P, Borzone G, Díaz O. Valores de referencia de la capacidad inspiratoria en sujetos sanos no fumadores mayores de 50 años. *Arch Bronconeumol* 2007; 43: 485-489.

127. D. G. Stubbing, L. D. Pengelly, J. L. C. Morse, and N. L. Jones, "Pulmonary mechanics during exercise in normal males," *Journal of Applied Physiology*, vol. 49, no. 3, pp. 506–510, 1980.
128. D. G. Stubbing, L. D. Pengelly, J. L. C. Morse, and N. L. Jones, "Pulmonary mechanics during exercise in subjects with chronic air ow obstruction," *Journal of Applied Physiology*, vol. 49, no. 3, pp. 511–515, 1980.
129. C. Sinderby, J. Spahija, J. Beck et al., "Diaphragm activation during exercise in chronic obstructive pulmonary disease," *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, vol. 163, no. 7, pp. 1637–1641, 2001.
130. F. Bellemare and A. Grassino, "Force reserve of the diaphragm in patients with chronic obstructive pulmonary disease," *Journal of Applied Physiology*, vol. 55, no. 1, pp. 8–15, 1983.
131. S. Yan, D. Kaminski, and P. Sliwinski, "Reliability of inspiratory capacity for estimating end-expiratory lung volume changes during exercise in patients with chronic obstructive pulmonary disease," *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, vol. 156, no. 1, pp. 55–59, 1997.
132. T. E. Dolmage and R. S. Goldstein, "Repeatability of inspiratory capacity during incremental exercise in patients with severe COPD," *Chest*, vol. 121, no. 3, pp. 708–714, 2002.
133. D. E. O'Donnell, J. Travers, K. A. Webb et al., "Reliability of ventilatory parameters during cycle ergometry in multicentre trials in COPD," *European Respiratory Journal*, vol. 34, no. 4, pp. 866–874, 2009.
134. D. Or, P. Laveneziana, K. A. Webb, and D. E. O'Donnell, "Ventilatory and perceptual responses to cycle exercise in obese

- women,” *Journal of Applied Physiology*, vol. 102, no. 6, pp. 2217– 2226, 2007.
135. D. E. O’Donnell, C. D’ Arsigny, S. Raj, H. Abdollah, and K. A. Webb, “Ventilatory assistance improves exercise endurance in stable congestive heart failure,” *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, vol. 160, no. 6, pp. 1804–1811, 1999.
136. P. Laveneziana, D. E. O’Donnell, D. Or et al., “Effect of biventricular pacing on ventilatory and perceptual responses to exercise in patients with stable chronic heart failure,” *Journal of Applied Physiology*, vol. 106, no. 5, pp. 1574–1583, 2009.
137. Barreiro E, Gea J, Marín J. Músculos respiratorios, tolerancia al ejercicio y entrenamiento muscular en la EPOC. *Arch Bronconeumol* 2007; 43 Supl 3: 15-24.
138. Killian KJ, Leblanc P, Martin DH, Summers E, Jones NL, Campbell EJ. Exercise capacity and ventilatory, circulatory, and symptom limitation in patients with chronic airflow limitation. *Am Rev Respir Dis*. 1992; 146:935-940.
139. 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.
140. Hamilton AL, Killian KJ, Summers E, Jones NL. Muscle strength, symptom intensity and exercise capacity in patients with cardiorespiratory disorders; *Am J Respir Crit Care Med*. 1995;152:2021-2031.
141. Decramer M, Lacquet LM, Fagard R, Rogiers P. Corticosteroids contribute to muscle weakness in chronic airflow obstruction. *Am Rev Respir Dis*. 1994; 150:11-16.
142. Hamilton AL, Killian KJ, Summers E, Jones NL. Muscle strength, symptom intensity and exercise capacity in patients with cardiorespiratory disorders; *Am J Respir Crit Care Med*. 1995;152:2021-2031.

143. Troosters T, Gosselink R, Rollier H, Decramer M. Change in lower limb muscle strength contributes to altered six minute walking distance in COPD. *Eur Respir J.* 1996; 9:144s.
144. Simpson K, Killian KJ, McCartney N, Stubbing DG, Jones NL. Randomised controlled trial of weightlifting exercise in patients with chronic airflow limitation. *Thorax.* 1992; 47:70-75.
145. Schols AMWJ, Mostert R, Soeters PB, Wouters EFM. Body composition and exercise performance in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax.* 1991; 46:695-699.
146. Zattara-Hartmann MC, Badier M, Guillot C, Tomei C, Jammes Y. Maximal force and endurance to fatigue of respiratory and skeletal muscles in chronic hypoxemic patients: the effects of oxygen breathing. *Muscle Nerve.* 1995; 18:495-502.
147. Serres I, Gautier V, Varray A, Prefaut C. Impaired skeletal muscle endurance related to physical inactivity and altered lung function in COPD patients. *Med Sci Sports Exerc.* 1998; 30:1019-1027.
148. Casaburi R, Patessio A, Ioli F, Zanaboni S, Donner CF, 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.
149. Maltais F, Simard A, Simard C, Tobin J, Desgagnés P, Le Blanc P. 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.
150. Satta A, Migliori GB, Spanevello A, Neri M, Bottinelli R, Canepari M, et al. Fibre types in skeletal muscles of chronic obstructive pulmonary disease patients related to respiratory function and exercise tolerance. *Eur Respir J.* 1997; 10:2853-2860.

151. Gosker HR, Kubat B, Schaart G, Van der Vusse GJ, Wouters EF, Schols AM. Myopathological features in skeletal muscle of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J.* 2003; 22:280-285.
152. Maltais F, Leblanc P, Jobin J, Berube C, Bruneau J, Carrier L, et al. Intensity of training and physiologic adaptation in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 1997; 155: 555-561.
153. Clark CJ, Cochrane JE, Mackay E. Low intensity peripheral muscle conditioning improves exercise tolerance and breathlessness in COPD. *Eur Respir J.* 1996; 9: 2590-2596.
154. Skeletal muscle dysfunction in chronic obstructive pulmonary disease. A statement of the American Thoracic Society and European Respiratory Society. *Am J Respir Crit Care Med.* 1999;159: s1-s40.
155. O'Donnell DE, Douglas JB, Webb KA: Factors contributing to the relief of exertional breathlessness during hyperoxia in chronic airflow limitation. *Am J Respir Crit Care Med* 1997 155:530–535.
156. Dean NC, Brown JK, Himelman RB, Doherty JJ, Gold WM, Stulberg MS: Oxygen may improve dyspnea and endurance in patients with chronic obstructive pulmonary disease and only mild hypoxemia. *Am Rev Respir Dis* 1992; 146:941–945.
157. Lane R, Cockcroft A, Adams L, Guz A: Arterial oxygen saturation and breathlessness in patients with chronic obstructive airways disease. *Clin Sci* 1987; 72:693–698.
158. Swinburn CR, Wakefield JM, Jones PW: Relationship between ventilation and breathlessness during exercise in chronic obstructive airways disease is not altered by prevention of hypoxaemia. *Clin Sci* 1984; 67:515–519.

159. Swinburn CR, Mould H, Stone TN, Corris PA, Gibson GJ: Symptomatic benefit of supplemental oxygen in hypoxemic patients with chronic lung disease. *Am Rev Respir Dis* 1991; 143:913–915.
160. Manning HL, Shea SA, Schwartzstein RM, Lansing RW, Brown R, Banzett RB: Reduced tidal volume increases 'air hunger' at fixed PCO₂ in ventilated quadriplegics. *Respir Physiol* 1992; 90:19–30.
161. Davies SF, McQuaid KR, Iber C, McArthur CD, Path MJ, Beebe DS, Helseth HK: Extreme dyspnea from unilateral pulmonary venous obstruction. Demonstration of a vagal mechanism and relief by right vagotomy. *Am Rev Respir Dis* 1987; 136:184–188.
162. Borg GAV: Psychological bases of perceived exertion. *Med Sci Sport Exerc* 1982; 14:377–381.
163. Harty HR, Heywood P, Adams L: Comparison between continuous and discrete measurements of breathlessness during exercise in normal subjects using a visual analogue scale. *Clin Sci* 1993; 85:229–236.
164. Mahler DA, Mejia-Alfaro R, Ward J, Baird JC: Continuous measurement of breathlessness during exercise: Validity, reliability and responsiveness. *J Appl Physiol* 2001; 90:2188–2196.
165. Swallow EB, Reyes D, Hopkinson NS, Man WD, Porcher R, Cetti EJ, et al. Quadriceps strength predicts mortality in patients with moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2007; 62:115-121.
166. Gosselink R, Troosters T, Decramer M. Peripheral muscle weakness contributes to exercise limitation in COPD. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153:976-981.
167. Killian KJ, Leblanc P, Martin DH, Summers E, Jones NL, Campbell EJ. Exercise capacity and ventilatory, circulatory and symptom limitation in patients with chronic airflow limitation. *Am Rev Respir Dis* 1992; 146:935-941.

168. Polkey MI, Kyroussis D, Hamnegard CH, Mills GH, Green M, Moxham J. Quadriceps strength and fatigue assessed by magnetic stimulation of the femoral nerve in man. *Muscle Nerve* 1996; 19:549-454.
169. Roig M, Darlene Reid W. Electrical stimulation and peripheral muscle function in COPD: a systematic review. *Respir Med* 2009;103(4):485-493.
170. Polkey MI, Kyroussis D, Hamnegard CH, et al. Diaphragm strength in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 154: 1310–1317.
171. Rabinovich RA, Ardite E, Troosters T, Carbo N, Alonso J, Gonzalez De Suso JM, Vilaro J, Barbera JA, Polo MF, Argiles JM, Fernandez-Checa JC, Roca J. Reduced muscle redox capacity after endurance training in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164:1114-1118.
172. Fabbri LM, Luppi F, Beghé B, Rabe KF. Complex chronic comorbidities of COPD. *Eur Respir J*. 2008 Jan;31(1):204-212.
173. Man WD, Moxham J, Polkey MI. Magnetic stimulation for the measurement of respiratory and skeletal muscle function. *Eur Respir J* 2004; 24:846-860.
174. Neder JA, Sword D, Ward SA, Mackay E, Cochrane LM, Clark CJ. Home based neuromuscular electrical stimulation as a new rehabilitative strategy for severely disabled patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Thorax* 2002; 57:333-337.
175. Bustamante V, Gorostiza A, López de Santamaría E, Gáldiz JB. Magnetic stimulation of the quadriceps: analysis of 2 stimulators used for diagnostic and therapeutic applications. *Arch Bronconeumol* 2007; 43:411-417.
176. Mador MJ, Kufel TJ, Pineda L. Quadriceps fatigue after cycle exercise in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000; 161:447-453.

177. Mador MJ, Deniz O, Aggarwal A, Kufel TJ. Quadriceps fatigability after single muscle exercise in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 168: 102–108.
178. Soriano JB, Alfajamel, Almagro P, Casanova C, Esteban C, Soler-Cataluna JJ, et al. Distribution and prognostic validity of the new GOLD grading classification. *Chest* 2012; 143(3):694-702
179. Mahler DA, Wells CK. Evaluation of clinical methods for rating dyspnea. *Chest*. 1988; 93: 580-586.
180. P.W. Jones, G. Harding, P. Berry, I. Wiklund, W-H. Chen and N. Kline Leidy. Development and first validation of the COPD Assessment Test. *Eur Respir J* 2009, 34: 648–654.
181. García-Río F, Calle M, Burgos F, Casan P, Del Campo F, Gáldiz JB, et al. Spirometry. Spanish Society of Pulmonology and Thoracic Surgery (SEPAR). *Arch Bronconeumol*. 2013; 49:288-401.
182. Pellegrino R, Viegi G, Brusasco V, Crapo RO, Burgos F, Casaburi R, et al. Interpretative strategies for lung function test. *Eur Respir J*. 2005; 26:948-68.
183. Porszasz J, Casaburi R, Somfay A. A treadmill ramp protocol using simultaneous changes in speed and grade. *Med. Sci. Sports Exerc*. 2003; 35: 1596-1603.
184. O'Donnell DE, Guenette JA, Maltais F et al. Decline of resting inspiratory capacity in COPD: the impact on breathing pattern, dyspnea, and ventilatory capacity during exerciser. *Chest* 2012; 141: 753-762.
185. Maltais F, Decramer M, Casaburi R, Barreiro E, Burelle Y, Debigaré R. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society Statement: update on limb muscle dysfunction in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2014; 189 (9): e15-e62.
186. Adèr HJ, Mellenbergh GJ, Hand DJ. Advising on research methods: a consultant's companion. Huizen, The Netherlands: Johannes van Kessel Publishing; 2008.

187. Di Ciccio TJ, Efron B. Bootstrap confidence intervals. *Stat Sci.* 1996; 11:189-228.
188. Alfonso M, Bustamante V, Cebollero P, Antón M, Herrero S, Gáldiz JB. Assessment of dyspnea and dynamic hyperinflation in male patients with chronic obstructive pulmonary disease during a six minute walk test and an incremental treadmill cardiorespiratory exercise test. *Rev Port Pneumol* 2017; 23(5):266-272.
189. 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.
190. Cooper CB. Exercise in Chronic pulmonary disease: limitations and rehabilitation. *Med Sci Sports Exerc* 2001; 33: S643-S646.
191. Bruce RA. Exercise testing of patients with coronary artery disease. *Ann. Clin. Res* 1971; 3: 323-332.
192. Kaminsky LA, Whaley MH. Evaluation of a new standardized ramp protocol: the BSU/Bruce ramp protocol. *J. Cardiopulm. Rehabil.* 1998; 18: 438-444.
193. Cooper C, Abrazado M, Legg D, Kesten S. Development and implementatios of treadmill exercise testing protocols in COPD. *International Jpuernal of Chroni Obstructive Pulmonary Disease* 2010; 5: 375-385.
194. O'Donnell DE, Laveneziana P. Dyspnea and activity limitation in COPD: mechanical factors. *Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease* 2007;4: 225-236.
195. Mathur RS, Revill SM, Vara DD, Walton R, Morgan MD. Comparison of peak oxygen consumption during cycle and treadmill exercise in severe chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 1995; 50: 829-833.
196. Punzal PA, Ries AL, Kaplan RM, Prewitt LM. Maximum intensity exercise training in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Chest* 1991; 100: 618-623.

197. Stevenson NJ, Walker PP, Costello RW. Lung mechanics and dyspnea during exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 172: 1510-1516.
198. Ciavaglia CE, Guenette JA, Ora J, Webb KA, Neder JA, O'Donnell DE. Does exercise test modality influence dyspnoea perception in obese patients with COPD? *Eur Respir J* 2014; 43: 1621-1630.
199. Holm S, Rodgers W, Haennel RG, MacDonald GF, Bryan TL, Bhutani M. Effect of modality on cardiopulmonary exercise testing in male and female COPD patients. *Respiratory Physiology and Neurobiology* 2014; 192: 30-38.
200. Palange P, Forte S, Onorati P, Manfredi F, Serra P, Carlone S. Ventilatory and metabolic adaptations to walking and cycling in patients COPD. *J Appl Physiol* 2000; 88 (5): 1715-1720.
201. Pepin V, Saey D, Whittom F, Leblanc P, Maltais F. Walking versus cycling: sensitivity to bronchodilation in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 172: 1517-1522.
202. Mahler DA, Fierro-Carrion G, Mejia-Alfaro R, Ward J, Baird JC. Responsiveness of continuous ratings of dyspnea during exercise in patients with COPD. *Med Sci Sports Exerc* 2005; 37:529-535.
203. Killian K. Limitation to muscular activity in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2004; 24: 6-7.
204. Murray J, Waterman LA, Ward J, Baird JC, Mahler DA. Perceptual and physiologic responses during treadmill and cycle exercise in patients with COPD. *Chest* 2009; 135: 384-390.
205. Poole DC, Ward SA, Whipp BJ. The effects of training on the metabolic, and respiratory profile of high-intensity cycle ergometer exercise. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol* 1990; 59: 421-429.
206. Saey D, Debigare R, LeBlanc P, Mador MJ, Cote CH, Jobin J. Contractile leg fatigue after cycle exercise: a factor limiting exercise in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 168: 425-430.

207. O'Donnell DE, L. M. (1998). Measurement of symptoms, lung hyperinflation, and endurance during exercise in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158: 1557-1565.
208. Morgan MDL, Singh S. Assessing the exercise response to a bronchodilator in COPD: time to get off your bike? *Thorax* 2007; 62: 281-283.
209. Diaz O, Villafranca C, Ghezzi H, Borzone G, Leiva A, Lisboa C. Role of inspiratory capacity on exercise tolerance in COPD patients with and without tidal expiratory flow limitations at rest. *Eur Respir J* 2000; 16: 269-275.
210. Koulouris NG, Dimopoulou I, Valta P. Detection of expiratory flow limitation during exercise in COPD patients. *J Appl Physiol* 1997; 82: 723-731.
211. Puente-Maestu L, Palange P, Casaburi R, Laveneziana P, Maltais F, Neder JA. Use of exercise testing in the evaluation of interventional efficacy: an official ERS statement. *Eur Respir J* 2016; 47: 429-460.
212. Callens E, Graba S, Gillet-Juvin K. Measurement of dynamic hyperinflation after a 6-minute walk test in patients with COPD. *Chest* 2009; 136: 1466-1472.
213. O'Donnell DE, Revill SM, Webb KA. Dynamic hyperinflation and exercise intolerance in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: 770-777.
214. O'Donnell DE, Bertley JC, Chau LK, Webb KA. Qualitative aspects of exertional breathlessness in chronic airflow limitation: pathophysiologic mechanisms. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155: 109-115.
215. O'Donnell DE, Hamilton AL, Webb KA. Sensory-mechanical relationships during high-intensity, constant-work-rate exercise in COPD. *J Appl Physiol* 2006; 101: 1025-1035.
216. Marin JM, Carrizo SJ, Gascon M, Sanchez A, Gallego B, Celli BR. Inspiratory capacity, dynamic hyperinflation, breathlessness, and exercise performance during the 6-minute-walk test in chronic

- obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163: 1395-1399.
217. Garcia Rio F, Lores V, Mediano O, Rojo B, Hernanz A, López-Collazo E, Álvarez-Sala R. Daily physical activity in patients with chronic obstructive pulmonary disease is mainly associated with dynamic hyperinflation. *Am J Respir Crit Care Med* 2009; 180 (6): 506-512.
218. Dolmage TE, Goldstein RS. Repeatability of inspiratory capacity during incremental exercise in patients with severe COPD. *Chest* 2002; 121: 708-714.
219. Wuyam B, Payen JF, Levy P. Metabolism and anaerobic capacity of skeletal muscle in chronic respiratory failure related to chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 1992; 5: 157-162.
220. Gosselink R, Troosters T, Decramer M. Peripheral muscle contributes to exercise limitation in COPD. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153: 976-980.
221. Simpson K, Killian K, McCartney N, Stubbing DG, Jones NL. Randomised controlled trial of weightlifting exercise in patients with chronic airflow limitation. *Thorax* 1992; 47: 70-75.
222. Kharbanda S, Ramakrishna A, Krishnan S. Prevalence of quadriceps muscle weakness in patients with COPD and its association with disease severity. *International Journal of COPD* 2015;10: 1727-1735.
223. Shah S, Nahar P, Vaidya S, Salvi S. Upper limb muscle strength and endurance in chronic obstructive pulmonary disease. *Indian J Med Res* 2013; 138: 492-496.
224. Pepin V, Brodeur J, Lacasse Y, Milot J, Leblanc P, Whittom F, et al. Six-minute walking versus shuttle walking: responsiveness to bronchodilation in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*. 2007; 62:291-298

225. Pepin V, Laviolette L, Brouillard C, Sewell L, Singh SJ, Revill SM, et al. Significance of changes in endurance shuttle walking performance. *Thorax* 2011; 66: 115-120.
226. Janaudis-Ferreira T, Hill K, Goldstein RS, Wadell K, Brooks D. Relationship and responsiveness of three upper-limb tests in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Physiotherapy Canada* 2013; 65: 40-43.
227. Janaudis-Ferreira T, Beauchamp MK, Goldstein RS, Brooks D. How should we measure arm exercise capacity in patients with COPD? A systematic review. *Chest* 2012; 141: 111-129.
228. Man W, Soliman M, Gearing J, Radford S, Rafferty G, Gray B. Symptoms and quadriceps fatigability after walking and cycling in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 168: 562-567.
229. Edwards RH, Hill DK, Jones DA, Merton PA. Fatigue of long duration in human skeletal muscle after exercise. *J Physiol* 1977; 272:769–778.
230. Polkey MI, Kyroussis D, Hamnegard CH, Mills GH, Green M, Moxham J. Quadriceps strength and fatigue assessed by magnetic stimulation of the femoral nerve in man. *Muscle Nerve* 1996; 19:549–555.
231. Jeffery Mador M, Kufel TJ, Pineda L. Quadriceps fatigue after cycle exercise in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161: 447–453.
232. Jeffery Mador M, Kufel TJ, Pineda LA. Quadriceps and diaphragmatic function after exhaustive cycle exercise in the healthy elderly. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162: 1760–1766.
233. Mador MJ, Kufel TJ, Pineda LA, Steinwald A, Aggarwal A, Upadhyay AM, Khan MA. Effect of pulmonary rehabilitation on quadriceps fatiguability during exercise. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163:930–935.
234. Guenette JA. Does dynamic hyperinflation contribute to dyspnea during exercise in patients with COPD? *Eur Respir J.* 2012; 40:322-329.

235. Barreiro E, Bustamante V, Cejudo P, Galdiz JB, Gea J, de Lucas P, et al. Guidelines for the evaluation and treatment of muscle dysfunction in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Arch Bronconeumol*. 2015; 51:384-395.
236. O'Donnell. Dynamic hyperinflation and exercise intolerance in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001; 164:770-777
237. Casaburi R. Factors determining constant work rate exercise tolerance in COPD and their role in dictating the minimal clinically important difference in response to interventions. *COPD*. 2005; 2:131-136.
238. Pepin V. Walking versus cycling: sensitivity to bronchodilation in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005; 172: 1517-1522.
239. Beeh KM. Effect of indacaterol on dynamic lung hyperinflation and breathlessness in hyperinflated patients with COPD. *COPD*. 2011; 8: 340-345.

