

ACTUALIZACIONES

Hiperinflación pulmonar en la enfermedad pulmonar obstructiva crónica: Importancia funcional y clínica

CARMEN LISBOA B.*, GISELLA BORZONE T.* y ORLANDO DÍAZ P.*

DYNAMIC HYPERINFLATION IN CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASES: FUNCTIONAL AND CLINICAL IMPLICATIONS

It is known that different bronchodilator drugs are capable of alleviating dyspnea without a significant improvement in FEV₁ in patients with severe COPD. It has been only in the last few years that the mechanisms underlying this effect are becoming understood. Dynamic pulmonary hyperinflation that develops as a consequence of expiratory flow limitation at rest impairs the mechanics of the respiratory system and inspiratory muscle function in these patients. Changes in the level of pulmonary hyperinflation can be evaluated using spirometry, by measuring changes in inspiratory and/or vital capacity. These parameters increase more often and to a larger extent than FEV₁ with the use of bronchodilators. Unlike what happens with FEV₁, the degree of hyperinflation correlates with dyspnea and exercise tolerance. Maximal exercise capacity inversely correlates with the reduction in inspiratory capacity. Bronchodilator drugs, by decreasing dynamic hyperinflation, alleviate dyspnea even without a change in FEV₁. Other interventions capable of reducing dynamic pulmonary hyperinflation are: lung volume reduction surgery, oxygen administration and non-invasive mechanical ventilation. We review the mechanisms underlying the effects of these interventions.

Key words: COPD; expiratory flow limitation; lung hyperinflation; dyspnea; exercise capacity.

RESUMEN

Si bien es un hecho conocido que distintas drogas broncodilatadoras son capaces de producir alivio de la disnea en ausencia de mejoría significativa del VEF₁ en pacientes con EPOC avanzada, sólo en los últimos años se ha avanzado en el conocimiento de los mecanismos por los cuales esto ocurre. La hiperinflación pulmonar dinámica (HPD) que se produce como consecuencia de la limitación del flujo espiratorio (LFE) en reposo, altera gravemente la mecánica del aparato respiratorio y el funcionamiento de los músculos inspiratorios en pacientes con EPOC avanzada. Los broncodilatadores, al disminuir la HPD producen alivio de la disnea, aún sin mejoría del VEF₁. Los cambios en el grado de HPD pueden evaluarse con la espirometría, a través de los cambios de la capacidad inspiratoria o de la capacidad vital, parámetros que aumentan en mayor grado y más frecuentemente que el VEF₁. A diferencia de lo que ocurre con el VEF₁, la magnitud de la HPD se relaciona con el grado de disnea y de intolerancia al ejercicio. Es así, como la disminución de la máxima capacidad de ejercicio se relaciona con la reducción de la capacidad inspiratoria en estos pacientes. Otras intervenciones capaces de disminuir la HPD y producir alivio de la disnea con mejoría de la tolerancia al ejercicio son: la cirugía de reducción de volumen pulmonar, la administración de oxígeno y la ventilación mecánica no invasiva. Se analizan los mecanismos por los cuales estas intervenciones actúan mejorando los síntomas de estos pacientes.

* Departamento de Enfermedades Respiratorias Pontificia Universidad Católica de Chile. Proyectos Fondecyt # 198/0937 y 1010/993

INTRODUCCIÓN

En el transcurso de los últimos años ha aumentado el interés por el estudio de diferentes aspectos de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). Este interés se debe fundamentalmente al reconocimiento de la importancia de la EPOC como causa de morbilidad, invalidez y mortalidad a nivel mundial¹.

Desde el punto de vista clínico, la magnitud de la gravedad de la EPOC se clasifica empleando el grado de alteración del volumen espiratorio forzado del primer segundo (VEF₁)^{2,3}. La velocidad de deterioro del VEF₁ identifica a los pacientes susceptibles de desarrollar EPOC y el grado de deterioro de este índice es un buen predictor de mortalidad de esta enfermedad⁴.

Sin embargo, la capacidad del VEF₁ para caracterizar otros aspectos relevantes de la enfermedad ha sido puesta en duda en los últimos años. Su principal limitación reside en que la magnitud de su alteración no se relaciona estrechamente con el grado de disnea ni con la disminución de la capacidad para realizar ejercicios⁵⁻⁷, manifestaciones que constituyen los dos grandes problemas clínicos que aquejan a estos pacientes y que comprometen su calidad de vida^{8,9}. Otra limitación radica en que los cambios del VEF₁ frente a la administración de drogas broncodilatadoras suelen ser mínimos o nulos, en contradicción con el alivio sintomático experimentado por los pacientes¹⁰. Estas limitaciones han orientado a la búsqueda de otros

índices que se relacionen mejor con los síntomas y que expliquen adecuadamente el efecto de los tratamientos administrados, aún en ausencia de cambios en VEF₁. Entre estos índices destacan el estudio de la limitación del flujo espiratorio durante la respiración en reposo^{11,12} y de la hiperinflación pulmonar dinámica^{13,14}.

ALTERACIONES FUNCIONALES

Las alteraciones morfológicas características de la EPOC avanzada son el daño bronquiolar y el enfisema que se combinan en distintos grados produciendo limitación crónica del flujo espiratorio. Esta limitación se produce principalmente por: a) aumento de la resistencia de las vías aéreas pequeñas, secundaria a inflamación de la mucosa y fibrosis peribronquiolar¹⁵; y b) por una disminución de la tracción que normalmente ejerce el tejido elástico pulmonar sobre las paredes de los bronquiolos debido al enfisema y que es responsable de su colapso espiratorio precoz¹⁶. La limitación del flujo espiratorio durante respiración tranquila (LFE) conduce al atrapamiento aéreo o hiperinflación pulmonar dinámica (HPD) (Figura 1). Esta situación ocurre especialmente cuando el tiempo disponible para la espiración se acorta, por aumento de la frecuencia respiratoria, como puede ocurrir durante ejercicios tan ligeros como son las actividades de la vida diaria. La HPD debe diferenciarse de la hiperinflación pulmonar estática, en la que

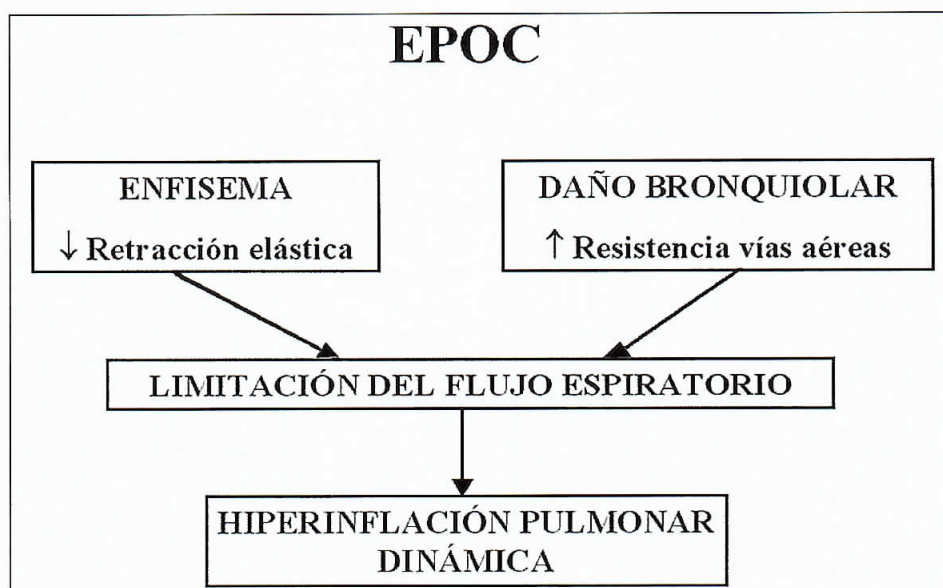


Figura 1. Alteraciones morfofuncionales responsables de la limitación del flujo espiratorio y de la hiperinflación pulmonar dinámica en pacientes con EPOC avanzada.

el aumento de volumen pulmonar se produce pasivamente debido a la disminución de la retracción elástica del pulmón. Un paciente con compromiso predominantemente enfisematoso puede así tener aumentados sus volúmenes pulmonares en reposo, sin que ocurra atrapamiento aéreo progresivo durante el ejercicio.

La parte superior de la Figura 2 muestra la curva flujo-volumen de un individuo normal. Esta curva relaciona el volumen pulmonar (capacidad vital) con los máximos flujos espiratorios e inspiratorios que se pueden generar a diferentes volúmenes pulmonares. Muestra también la respiración en reposo y durante un ejercicio máximo. Se puede apreciar que en condiciones normales existe una gran reserva tanto de flujos como de volumen pulmonar, situación que permite incrementar la ventilación en forma muy importante sin alcanzar los flujos espiratorios máximos. La parte inferior de la Figura 2 corresponde a la curva flujo-volumen de un paciente con EPOC grave. Se observa una gran disminución de los flujos espiratorios máximos y que el flujo espiratorio empleado durante la respiración en reposo iguala al flujo máximo a ese nivel de volumen pulmonar, demostrando que el flujo espiratorio está limitado. Para aumentar la ventilación durante el ejercicio y suplir las necesidades metabólicas de éste, el paciente debe incrementar el volumen corriente y la frecuencia respiratoria. Esta última, acorta el tiempo espiratorio produciendo atrapamiento progresivo de aire (HPD). Aunque el aumento del volumen pulmonar puede considerarse beneficioso, pues disminuye la resistencia y permite aumentar los flujos espiratorios e incrementar la ventilación minuto, provoca graves alteraciones de la mecánica pulmonar que contribuyen a aumentar la disnea y disminuir la capacidad de ejercicio¹⁷⁻²⁰.

El reconocimiento de la existencia de la LFE y de su consecuencia fisiopatológica, la HPD, han permitido establecer su estrecha relación con la disnea y con la limitación de la capacidad de ejercicio, como también comprender el mecanismo involucrado en la mejoría sintomática producida por los broncodilatadores en ausencia de cambios del VEF₁^{6,7,10,13,14,21}.

1) Evaluación de la hiperinflación pulmonar dinámica

En sujetos normales, el nivel de reposo espiratorio o capacidad residual funcional (CRF) equivale prácticamente al 50% de la capacidad pulmonar total (CPT), mientras que el otro 50% corresponde a la capacidad inspiratoria (CI). La

CI es la suma del volumen corriente y el volumen de reserva inspiratoria. Como la HPD es el resultado de un aumento de la CRF, su magnitud puede evaluarse indirectamente a través de la reducción de la CI medida en la prueba espirométrica, o bien, empleando métodos que miden directamente la CRF, como la pletismografía corporal o la dilución de gases (nitrógeno o helio). Estos últimos métodos requieren de equipos más

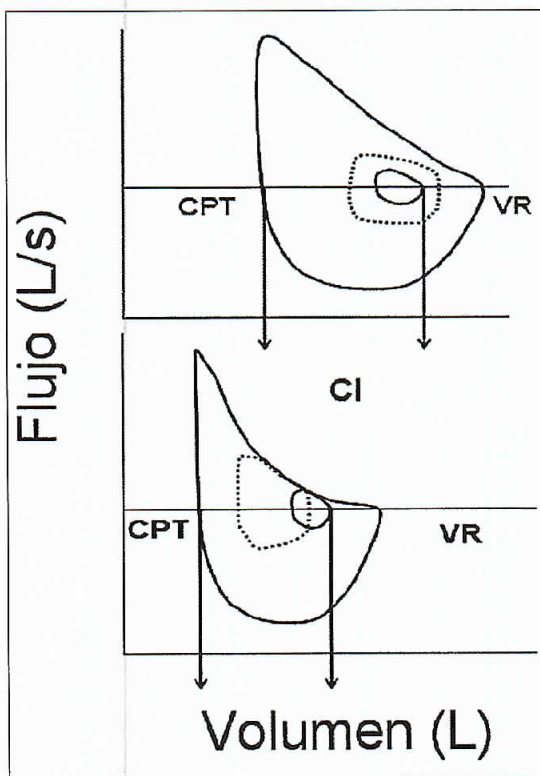


Figura 2. Curvas flujo volumen máxima en un sujeto normal y en un paciente con EPOC avanzada. El volumen está representado en el eje horizontal y los flujos inspiratorios y espiratorios en el eje vertical. Las flechas verticales señalan la capacidad pulmonar total (CPT) y la capacidad residual funcional (CRF). La curva interior en línea continua corresponde al volumen corriente en reposo mientras que la curva con línea punteada al volumen corriente durante un ejercicio máximo. El individuo normal durante la respiración tranquila en reposo utiliza una fracción muy baja de los flujos máximos y en ejercicio aunque genere flujos muy altos, estos son muy inferiores a los máximos flujos que es capaz de generar. El paciente con EPOC tiene una disminución importante de los flujos espiratorios máximos especialmente a volúmenes pulmonares bajos. Durante la respiración en reposo utiliza flujos iguales a los flujos máximos que es capaz de desarrollar. El atrapamiento de aire que se produce en ejercicio le permite aumentar los flujos espiratorios, pero aún así, estos son cercanos a los flujos máximos. Se observa además un aumento de la CPT y una importante disminución de la capacidad inspiratoria (CI).

complejos, de costos más elevados y no siempre disponibles en los laboratorios de función pulmonar. En cambio, la medición de la capacidad inspiratoria permite evaluar el comportamiento temporal de la HPD en situaciones tales como el ejercicio²² o con la administración de fármacos^{10,23}, lo que sería prácticamente imposible con los otros métodos mencionados.

2) Evaluación de la limitación del flujo espiratorio durante la respiración tranquila

La LFE puede ser detectada comparando la curva flujo volumen pulmonar medida durante la respiración tranquila en reposo con una curva flujo volumen máxima, como se ilustra en la Figura 2b. Se dice que existe LFE cuando el flujo espiratorio de reposo iguala al flujo espiratorio máximo. Sin embargo, para comparar ambas curvas se requiere conocer el volumen pulmonar al cual ellas fueron obtenidas, de manera que la comparación se efectúe a igual volumen, recurriéndose habitualmente a un pletismógrafo corporal²⁴.

Otro método empleado para evaluar la presencia de LFE consiste en aplicar al paciente una mínima presión negativa de 5 cm H₂O a nivel de la boca durante la respiración tranquila en reposo y comparar los flujos espiratorios generados con aquellos obtenidos en el ciclo respiratorio inmediatamente anterior. Si la aplicación de presión negativa produce un aumento de los flujos a lo largo de todo el volumen corriente (VT), se considera que no existe LFE. En cambio, si la aplicación de presión negativa no aumenta estos flujos en parte o en todo el rango del volumen corriente se considera que el paciente tiene LFE^{11,12}. Este método tiene la ventaja de comparar dos respiraciones tranquilas y no máximas, no siendo necesario determinar el volumen pulmonar al cual se hicieron las mediciones. La técnica (Negative Expiratory Pressure, NEP) no está disponible en la mayoría de los laboratorios de función pulmonar, pero la presencia de LFE en reposo puede inferirse indirectamente debido a que, como se ha mencionado, se asocia a hiperinflación pulmonar dinámica. Esta última puede ser estimada fácilmente en reposo si la CI se encuentra reducida a cifras inferiores al 80% del valor teórico, lo que sugiere fuertemente la presencia de LFE¹⁴. Es necesario enfatizar, sin embargo, que los valores teóricos de CI actualmente en uso²⁵ no han sido validados en nuestra población.

La Figura 3 ilustra los cambios en la CRF y en los componentes de la CI, el volumen de reserva inspiratoria (VRI) y el VT, expresados

en porcentaje de la CPT, en un grupo de 29 pacientes con EPOC sin LFE en reposo y en un grupo de 23 pacientes con EPOC y LFE¹⁴. Comparados con los valores teóricos normales, se observa que la CRF está muy aumentada en los enfermos con EPOC. A su vez, al comparar entre aquellos que no tienen y aquellos que tienen LFE en reposo, estos últimos tienen mayor hiperinflación pulmonar. En el grupo sin LFE, el aumento de la CRF se explicaría por la presencia de hiperinflación estática. A su vez, la CI estuvo dentro de la CRF límites normales en los pacientes sin LFE ($93 \pm 2\%$ teórico) y se encontró muy reducida en aquellos con LFE ($60 \pm 3\%$ teórico).

3) Alteraciones de la mecánica respiratoria derivadas de la hiperinflación pulmonar

a) Efectos sobre la caja torácica

La Figura 4 ilustra el tórax de un sujeto normal (arriba) y de un paciente con EPOC e HPD (abajo) a nivel de CRF. Se observa el importante aumento del volumen de la caja torácica en el paciente con EPOC. En el sujeto normal, la elasticidad de la caja torácica y la del pulmón ejercen su tracción en sentido contrario, como lo señalan las flechas, por lo que al iniciar la inspiración sólo debe vencer la elasticidad del pulmón. En cambio, en el paciente con EPOC tanto la caja torácica como el pulmón ejercen su tracción elástica en el mismo sentido, lo que significa que para iniciar la inspiración el pa-

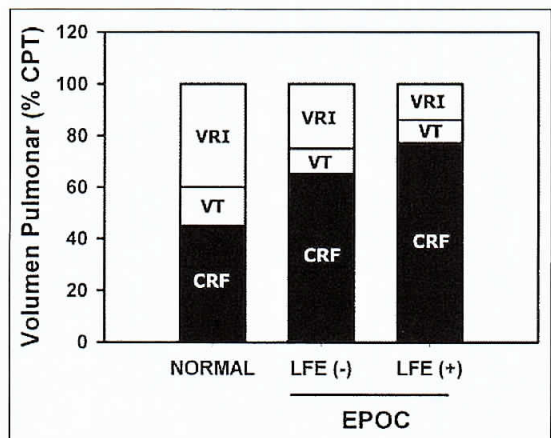


Figura 3. Capacidad pulmonar total (CPT) y sus subdivisiones: CRF y los componentes de la CI. El VT y el VRI (volumen reserva inspiratorio), expresados como % de la CPT, en pacientes con EPOC sin y con LFE y en un sujeto normal. Obsérvese la reducción de la CI en los pacientes con EPOC, la cual es más acentuada en presencia de LFE. Modificado de referencia 14. (Ver texto).

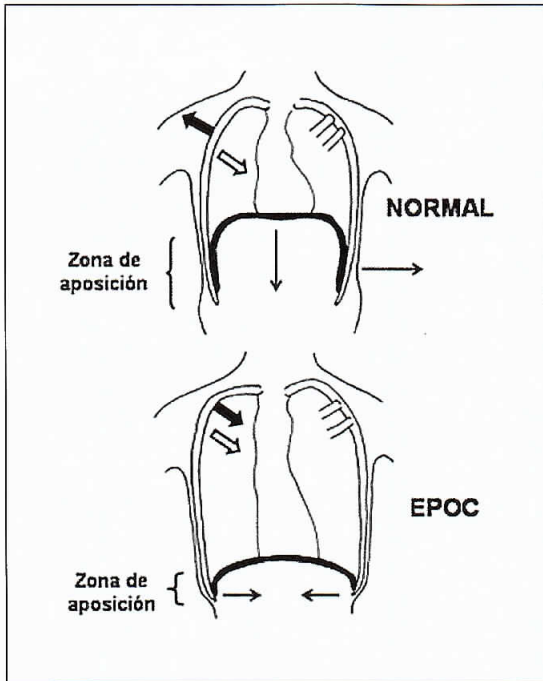


Figura 4. Tórax de un individuo normal y de un paciente con EPOC e HPD a nivel de reposo espiratorio (CRF). En el paciente con EPOC se observa un importante aumento del volumen pulmonar, aplanamiento del diafragma y pérdida del área de aposición del diafragma. Ver texto.

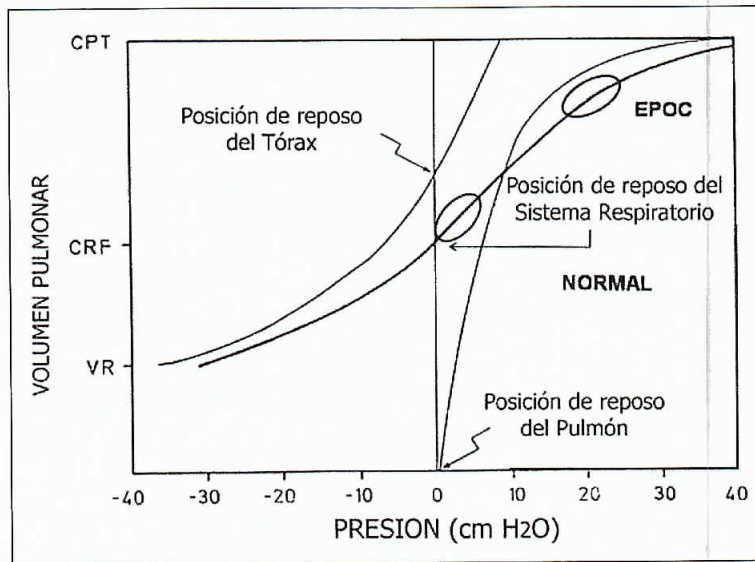


Figura 5. Muestra las curvas que relacionan las presiones generadas por la caja torácica, el pulmón y el sistema respiratorio a distintos volúmenes pulmonares. El individuo normal inicia la inspiración a partir del nivel de reposo del sistema respiratorio, en cambio el paciente con EPOC e HPD al inspirar debe vencer la elasticidad de la caja costal y del pulmón antes de que se inicie la entrada de aire por lo que requiere generar una presión extra para inspirar (presión umbral). En el paciente con EPOC, las curvas presión volumen del pulmón y del sistema respiratorio se desplazan hacia la izquierda por la pérdida de la elasticidad pulmonar. Para simplificar la comparación hemos omitido este detalle. Ver texto.

ciente debe vencer la elasticidad de ambas. Asimismo, el diafragma se encuentra acortado y aplanado debido al aumento de la CRF.

La Figura 5 permite un análisis más detallado de lo observado en la Figura 4. En ella se muestran las curvas que relacionan las presiones generadas por el pulmón, el tórax y el sistema respiratorio (pulmón y tórax en conjunto) a distintos volúmenes pulmonares. Se puede apreciar que el nivel de reposo espiratorio o CRF del sistema respiratorio está determinado por el equilibrio entre las presiones del pulmón, que ejerce una presión positiva ~ 5 cm H₂O tratando de colapsarse debido a que su posición de reposo es el colapso, y el tórax que ejerce una presión negativa de igual magnitud al tratar de expandirse, debido a que su posición de reposo corresponde a un volumen cercano al 60% de la CPT. El volumen corriente (VT) en la curva del sistema respiratorio se sitúa a partir de la posición de reposo en la cual la presión es cero. En el caso del paciente con EPOC, la HPD determina un incremento de la CRF. Consecuentemente, el VT se desplaza hacia volúmenes y presiones mayores. Se puede observar que la inspiración no se inicia desde una posición de reposo, pues existe una presión positiva que el paciente debe

vencer antes de iniciar la inspiración. Esta presión positiva se genera por la incapacidad de los alvéolos de expulsar completamente la inspiración previa y se denomina presión positiva intrínseca de final de espiración (PEEPi). Por otra parte, debido a la posición de la curva P-V en que debe respirar, donde la elasticidad del tórax se ejerce en el mismo sentido que la del pulmón (Figura 4), existe una segunda presión umbral que los músculos inspiratorios deben también vencer antes de que se genere el flujo inspiratorio, con el consiguiente aumento del trabajo respiratorio^{26,27}.

b) Efecto sobre los músculos inspiratorios

La HPD afecta por distintos factores la función de los músculos inspiratorios, los que se ilustran en la Figura 4. Por un lado las fibras del diafragma se acortan alterándose

la relación entre longitud de las fibras y la tensión que son capaces de generar, disminuyendo la capacidad de generar tensión. Asimismo, disminuye la zona de aposición de la porción costal del diafragma con la caja torácica, lo que determina una menor expansión de la porción inferior del tórax durante la inspiración. Cuando la hiperinflación es muy marcada, se produce también retracción de la porción lateral e inferior de la caja torácica durante la inspiración (signo de Hoover), debido a que las fibras del diafragma acortadas se encuentran orientadas radialmente en lugar de axialmente, produciéndose una disminución del diámetro lateral de la porción inferior de la caja torácica, en lugar de su expansión. Finalmente, la LFE y la HPD determinan que el volumen al final de la espiración se sitúe sobre el volumen de relajación del sistema respiratorio, generando la carga umbral mencionada en el párrafo anterior que debe ser vencida por los músculos inspiratorios antes de que se inicie el flujo inspiratorio²⁶⁻²⁸.

MANIFESTACIONES O CONSECUENCIAS CLÍNICAS

1) Hiperinflación pulmonar y disnea

Si bien los mecanismos involucrados en la disnea son múltiples y complejos se sabe que ella ocurre en presencia de una o más de las siguientes situaciones: aumento del trabajo respiratorio, disminución de la capacidad del efector tóraco-pulmonar y aumento de las demandas ventilatorias.

El aumento del trabajo respiratorio obliga a los músculos inspiratorios a desarrollar mayores deflexiones de la presión intrapleural (Ppl) para generar un determinado volumen corriente. En la EPOC, se encuentra aumentado tanto el trabajo respiratorio resistivo, debido a la obstrucción bronquial, como el trabajo elástico, porque la HPD obliga a los pacientes a respirar en la parte más horizontal de la curva P-V. Esto significa que deben generar grandes deflexiones de la Ppl para vencer la elasticidad de la caja torácica y del pulmón y lograr movilizar así el VT. A esta situación se suma el trabajo respiratorio determinado por la PEEPi.

La disminución de la capacidad del efector tóraco-pulmonar se observa en condiciones en que los músculos inspiratorios están débiles y generan menor fuerza, con disminución de las presiones respiratorias máximas. Como se mencionó previamente, los músculos inspiratorios se encuentran acortados por la HPD en la EPOC,

lo que determina una disminución de las presiones inspiratorias máximas (PImax) que pueden desarrollar.

La combinación de aumento del trabajo respiratorio y de debilidad muscular inspiratoria determina un aumento de la relación Ppl/PImax, expresada como porcentaje, relación que en un individuo normal en reposo es inferior a 10% y que en los pacientes con EPOC puede alcanzar valores sobre 30%.

Por otro lado, existen diversas razones por las que las demandas ventilatorias se encuentran aumentadas en estos pacientes. Si bien los trastornos de la relación ventilación-perfusión pueden incrementar estas demandas en reposo, característicamente éstos aumentan durante el ejercicio físico, condición en la cual se produce aumento precoz de la producción de ácido láctico, hipoxemia y, en ocasiones, hipercarbia²⁹.

Todos estos factores son modulados por el SNC y contribuyen a explicar que el grado de dificultad respiratoria percibido por los pacientes, a igual grado de compromiso funcional, sea muy variable³⁰.

Con el propósito de describir la compleja relación entre estos tres factores, O'Donnell y asociados³¹ han introducido el concepto de acoplamiento neuromecánico. Este se refiere a la relación entre el esfuerzo muscular, que reflejaría en opinión de los autores el impulso neural del centro respiratorio, y la traducción mecánica de este estímulo, es decir, la ventilación. Mientras que el esfuerzo muscular se expresa a través de la relación Ppl/PImax, la traducción mecánica se expresa como el VT generado, normalizado por la capacidad vital (VT/CV). En consecuencia, el grado de acoplamiento es definido por la razón Ppl/PImax/VT/CV (Figura 6). Aunque puede argumentarse que el esfuerzo muscular no necesariamente refleja el estímulo neural en pacientes con EPOC, estos autores han demostrado que existe una relación altamente significativa entre este índice y la disnea durante el ejercicio en los pacientes con EPOC ($r = 0,86$; $p < 0,001$). En otras palabras, la disnea en la EPOC está estrechamente ligada a la percepción por parte del paciente de un esfuerzo muscular desproporcionado para la ventilación que es capaz de generar. Los mismos autores han encontrado además una estrecha correlación entre el índice Ppl/PImax/VT/CV y el grado de hiperinflación pulmonar ($r = 0,78$; $p < 0,001$).

Eltayara y cols⁵ han proporcionado evidencia adicional de la relación entre disnea e HPD. Estos autores, empleando la técnica de la NEP, han demostrado que existe una mejor relación

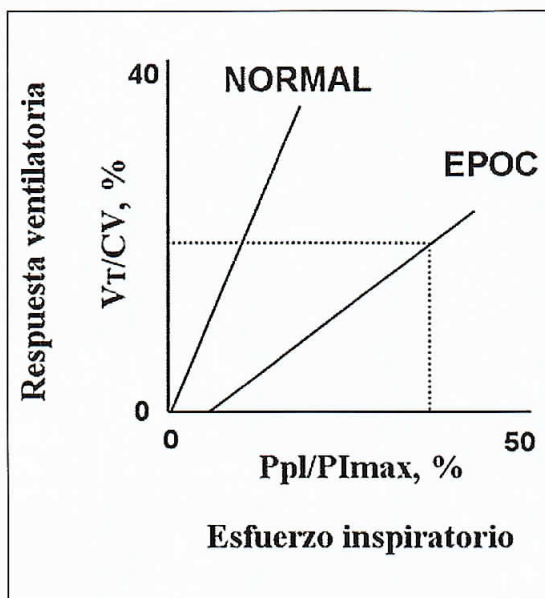


Figura 6. Esquema de la relación entre el esfuerzo inspiratorio y la respuesta ventilatoria observada, de acuerdo a lo propuesto por O'Donnell y colaboradores³¹. En el paciente con EPOC existe una disociación entre el esfuerzo generado y la ventilación obtenida. Ver texto.

entre disnea y LFE que entre disnea y VEF₁, lo que puede explicarse por la presencia de HPD cuando existe LFE. A su vez, Marín y cols³² observaron recientemente que la disnea durante la prueba de caminata en 6 minutos se relaciona directamente con el grado de hiperinflación pulmonar desarrollado durante la prueba, el cual se evaluó a través de disminución de la CI ($r = -0,49$; $p < 0,001$).

Recientemente Boni y cols³³ y Di Marco y asociados²³ encontraron también una disminución significativa de la disnea con la administración de broncodilatadores en pacientes con EPOC, atribuible a una reducción de la HPD. Los primeros³³ observaron que la mejoría de este síntoma ocurre especialmente en los pacientes con LFE y que existe una correlación significativa entre el alivio de la disnea en ejercicio y el aumento de la CI producido por los broncodilatadores. Por su parte, Di Marco y asociados²³ comparando el efecto agudo de los broncodilatadores sobre la disnea y la CI en reposo en pacientes con EPOC moderada demostraron que el efecto sobre la CI y la disnea en reposo era mayor en los pacientes tenían una CI $< 80\%$ del teórico en reposo, es decir, aquellos que con mayor probabilidad podían tener LFE¹⁴ y, consecuentemente, HPD.

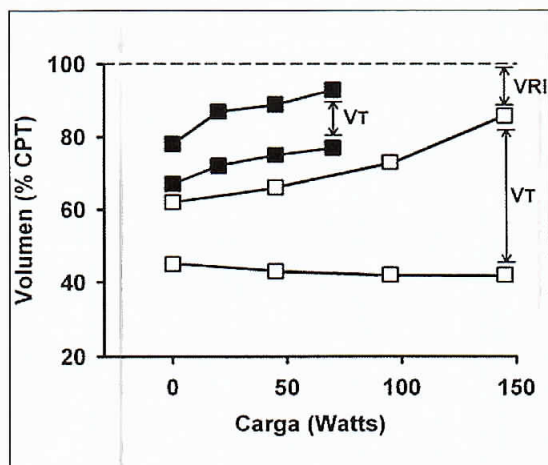


Figura 7. Comportamiento del volumen corriente (VT) expresado en % de la CPT en un sujeto normal (espacio entre cuadros abiertos) durante un ejercicio físico progresivo y en un paciente con EPOC avanzada (espacio entre cuadros sólidos). Mientras en el individuo normal el aumento progresivo del VT contribuye a aumentar la ventilación durante el ejercicio, en el paciente con EPOC, la HPD se acentúa en forma progresiva por lo que no puede aumentar el VT y por lo tanto la VE, debiendo detener precozmente el ejercicio por limitación ventilatoria. Figura tomada de la referencia 27.

2) Hiperinflación pulmonar y capacidad de ejercicio

Del análisis anterior se desprende que la HPD es un mecanismo importante en la génesis de la disnea y que este síntoma explica, en parte, la menor capacidad de ejercicio de los pacientes con EPOC. Estos enfermos finalizan precozmente un ejercicio ya sea por disnea o por fatiga de las extremidades inferiores o bien, por ambas causas³⁴. Sin embargo, el mecanismo más importante en la limitación del ejercicio en EPOC es la incapacidad para aumentar la ventilación pulmonar de modo de satisfacer los requerimientos metabólicos que éste impone. La LFE y la consecuente HPD son factores determinantes de la intolerancia al ejercicio en estos pacientes, pues para aumentar la ventilación necesitan aumentar los flujos espiratorios y lo hacen respirando a un nivel pulmonar más elevado. Como el tiempo espiratorio se acorta debido al aumento de la frecuencia respiratoria, se produce HPD progresiva en ejercicio con la consecuente disminución de la CI. A medida que aumenta la HPD, el volumen corriente se sitúa cerca de la CPT y no puede aumentar (Figura 7).

Díaz y asociados¹⁴ estudiaron el efecto de HPD sobre el ejercicio en pacientes con EPOC y compararon el comportamiento frente al ejer-

cicio de acuerdo a si el paciente presentaba o no LFE en reposo. Observaron que la CI era menor en los pacientes con LFE que en aquellos sin LFE ($60 \pm 3\%$ versus $93 \pm 3\%$). El consumo máximo de oxígeno ($VO_2\max$) fue también menor en los pacientes con LFE y éste se correlacionó con la CI ($r = 0,63$). En cambio en los pacientes sin LFE, el $VO_2\max$ se correlacionó con el grado de obstrucción bronquial, a través de la relación VEF_1/CVF . Además, la CI en reposo resultó ser el mejor índice predictor del VT máximo alcanzado durante el ejercicio, poniendo en evidencia que los pacientes que tienen una reducción de su CI por HPD son incapaces de generar un VT suficiente en ejercicio. El impacto de esta incapacidad para llevar el VT a niveles normales durante el ejercicio ha sido demostrado por Díaz y cols²⁹ y por O'Donnell y asociados²² quienes observaron una estrecha relación entre VT máximo y $VO_2\max$ ($r = 0,70$ y $0,68$, respectivamente). Por otra parte, en estos estudios el VT máximo de ejercicio se correlacionó tanto con la CI de reposo²⁹ como con la CI al final del ejercicio²².

Es importante señalar que ejercicios de baja intensidad también son capaces de producir HPD. Como se señaló anteriormente, Marín y cols³² observaron una caída significativa de la CI durante la caminata en seis minutos en pacientes con EPOC avanzada. Resultados semejantes fueron registrados por Reid y asociados³⁵ en pacientes con EPOC y LFE en reposo, en los que se observó una caída de 11% de la CI al final de la caminata en 6 minutos comparada con una disminución de sólo 2% en los pacientes que no tenían LFE.

En resumen, estos datos confirman que la presencia de LFE y consecuentemente la HPD que se produce, limitan la capacidad de ejercicio en los pacientes con EPOC a través: a) de limitar la expansión del VT; b) colocar a los músculos inspiratorios en desventaja mecánica para contraerse; y c) aumentar el trabajo respiratorio. Estos dos últimos mecanismos fueron ya analizados a propósito de la disnea.

3) Otros efectos deletéreos de la hiperinflación dinámica

Reid y colaboradores³⁵ observaron una reducción significativa de la CI y de la SaO_2 al final de la prueba de caminata en 6 minutos en aquellos pacientes con EPOC que tenían LFE. A su vez, Díaz y cols²⁹ observaron que la PaO_2 en reposo era significativamente inferior en pacientes con EPOC y LFE que en aquellos sin LFE (60 ± 2 mmHg versus 68 ± 2 mmHg; $p < 0,05$).

Además, al final de un ejercicio submáximo en bicicleta ergométrica la hipoxemia se acentuaba en los primeros, lo que no ocurría en los enfermos sin LFE, en quienes la PaO_2 aumentaba al final de la prueba. Junto a la hipoxemia los pacientes con LFE presentaron hipercapnia en ejercicio, la que fue atribuida a un aumento de la ventilación del espacio muerto como consecuencia del aumento de la frecuencia y la incapacidad para incrementar suficientemente el VT. En pacientes con EPOC avanzada O'Donnell y cols³⁷ observaron también retención de CO_2 al final del ejercicio, cuyo mecanismo ha sido igualmente atribuido a la constricción del VT resultante de la HPD. Los autores encontraron una correlación entre el aumento del volumen de final de espiración que demostraba la hiperinflación dinámica en ejercicio y la $PaCO_2$. Aun cuando se ha sugerido que la hipercapnia de ejercicio en los pacientes con EPOC puede también deberse a una disminución del estímulo del centro respiratorio, Cloosterman y colaboradores³⁷ demostraron que la actividad del centro respiratorio es normal en pacientes que presentan hipercapnia durante el ejercicio comparados con la de los pacientes que no la presentan.

PROCEDIMIENTOS TERAPÉUTICOS DESTINADOS A REDUCIR LA HIPERINFLACIÓN PULMONAR DINÁMICA

1. Efecto de los broncodilatadores

Tradicionalmente el efecto de los broncodilatadores se ha evaluado a través de los cambios en el VEF_1 en la espirometría. Aunque estos cambios son generalmente nulos o de pequeña cuantía, los pacientes refieren alivio de la disnea, algo similar a lo que ocurre en la vida diaria con el tratamiento con estas drogas. Por este motivo en los últimos años se ha evaluado el efecto de los broncodilatadores sobre la hiperinflación pulmonar medida a través de los cambios en la CI, CVF, CV lenta o en los volúmenes pulmonares^{10,23,34,38-40}.

En un estudio reciente, Di Marco y asociados²³ compararon el efecto sobre la HPD de tres drogas broncodilatadoras: formoterol, salbutamol y oxitropio. Sus resultados demostraron que el efecto de los broncodilatadores sobre la hiperinflación pulmonar era mayor en los enfermos que tenían una CI disminuida (inferior a 80% del valor teórico) y que el aumento de la CI se correlacionaba con la mejoría de la disnea en reposo. Los tres broncodilatadores estudiados aumentaron significativamente la CI, efecto

que fue más pronunciado en los pacientes con mayor hiperinflación. El reconocimiento de que los broncodilatadores tienen el efecto de disminuir la HPD ha conducido al empleo del término "reducción de volumen farmacológica".

Dada la tendencia en la literatura al empleo de la dosis de 400 (μg de salbutamol por sobre la dosis de 200 μg durante la prueba espirométrica, Manríquez y cols⁴¹ compararon el efecto de 200 y de 400 (μg de salbutamol en 40 pacientes con EPOC avanzada empleando un sistema aleatorio y de doble ciego. Evaluaron el efecto sobre el VEF₁ y sobre la HPD a través de los cambios en la CI, CVF y CV lenta. Ambas dosis produjeron un efecto similar, modificando más y en un número mayor de pacientes la CI y la CV lenta que el VEF₁. Estos resultados confirman que los broncodilatadores tienen mayor efecto sobre la HPD que sobre los flujos espiratorios, al menos en pacientes con EPOC moderada y avanzada. Belman y cols⁴² y posteriormente O'Donnell y cols⁴³ evaluaron respectivamente el efecto de salbutamol y de bromuro de ipratropio sobre la HPD durante el ejercicio en bicicleta ergométrica. En ambos estudios se encontró que los broncodilatadores disminuían la HPD, lo que fue puesto en evidencia a través de la reducción de la CRF⁴² o de un aumento en la CI⁴². El aumento de la CI se correlacionó significativamente con la mayor duración del ejercicio⁴³. Un efecto similar, empleando bromuro de ipratropio, fue observado por Jorquera y asociados⁴⁴ durante la prueba de caminata en 6 minutos. Estos autores no sólo observaron que la HPD era de menor magnitud que al usar placebo, sino que también regresaba a sus valores basales más rápidamente al finalizar la caminata.

2. Efecto de la cirugía de reducción de volumen pulmonar

Con el propósito de disminuir los efectos deletéreos del aumento del volumen pulmonar sobre la caja torácica en pacientes con EPOC grave, hace algunos años Cooper y colaboradores^{45,46} propusieron reseca las áreas de pulmón que tenían mayor enfisema, técnica que se ha denominado cirugía de reducción de volumen pulmonar (CRVP). Posteriormente, este procedimiento experimentó un gran auge ya que permitía aliviar la disnea y mejorar la función pulmonar en pacientes muy invalidados por la enfermedad. En varios de ellos se demostró una disminución importante de la HPD⁴⁶⁻⁴⁸. Los mecanismos involucrados en el aumento de los flujos espiratorios y en la reducción de la HPD serían el reclutamiento de áreas de pulmón sa-

nas, previamente colapsadas por áreas contiguas enfisematosas, y el consiguiente aumento de la retracción elástica del pulmón, debido a que las áreas reclutadas serían estructural y funcionalmente normales^{48,49}. Debido a la falta de grupos control, al alto costo de la cirugía y a la impresión de que los beneficios clínicos y funcionales eran transitorios, en 1996 el Medicare de USA suspendió el pago por esta cirugía y junto con el National Institute of Health de ese país financió un protocolo aleatorio multicéntrico, comparando los resultados de esta cirugía con aquellos obtenidos sólo con rehabilitación pulmonar⁵⁰. Los resultados de este estudio demostraron que el único grupo que se beneficia con esta cirugía corresponde a pacientes con enfisema en los lóbulos superiores y con una capacidad de ejercicio disminuida. Los pacientes con enfisema en los lóbulos superiores pero con buena capacidad de ejercicio tuvieron mayor mortalidad a largo plazo con la CRVP que con tratamiento médico. Si bien los autores no analizan específicamente el efecto de la cirugía sobre los volúmenes pulmonares, es altamente probable que aquellos con una capacidad de ejercicio muy disminuida tengan un mayor atrapamiento de aire durante el ejercicio, y se beneficien con la resección de las áreas de pulmón con más enfisema. Los efectos duraderos sobre la hiperinflación pulmonar han sido comunicados por Gelb y colaboradores⁵¹ quienes observaron que la mejoría funcional, incluyendo la disminución del VR se mantuvo por más de tres años después de la CRVP en los pacientes que tenían una capacidad vital significativamente mayor que los pacientes que se beneficiaron a corto plazo con la cirugía, pero que fallecieron antes de los tres años de observación. Más recientemente Ciccone y asociados⁵² comunican los resultados obtenidos en un grupo de pacientes seguidos durante 5 años después de la CRVP. En ellos, el volumen residual (VR) disminuyó significativamente desde 282% del valor teórico antes de la cirugía a 189% a los 6 meses post CRVP manteniéndose constante hasta cumplirse 3 años de seguimiento. Sin embargo, al quinto año, el VR había aumentado a un 222% del teórico.

3. Efectos de la oxigenoterapia

Es un hecho conocido que la administración de oxígeno durante el ejercicio en pacientes con EPOC disminuye la disnea junto con aumentar el tiempo de ejercicio. El mecanismo involucrado ha sido recientemente estudiado por O'Donnell y asociados⁵³ quienes lo relacionaron en parte con el alivio de la disnea derivado de una menor

demanda ventilatoria por la corrección de la hipoxemia y con una disminución del atrapamiento aéreo por reducción de la frecuencia respiratoria, con la consiguiente prolongación de la espiración. De hecho, los autores observaron un aumento significativo de la CI en ejercicio durante la administración de O₂, la que alcanzó a 290 ml como promedio. Más recientemente, Alvisi y colaboradores⁵⁴ evaluaron el efecto de la administración de O₂ en condiciones de reposo observando una disminución de la ventilación en reposo, reducción de la hiperinflación dinámica y disminución de la disnea.

4. Efecto de la ventilación mecánica no invasiva

La ventilación mecánica no invasiva (VMNI) es un procedimiento de uso frecuente durante las exacerbaciones de los pacientes con EPOC. Sus efectos en pacientes con EPOC estable son menos conocidos. Recientemente, Díaz y cols⁵⁵ demostraron en un estudio aleatorio y controlado que uno de los efectos beneficiosos de la VMNI es la disminución de la hiperinflación dinámica, la cual conduciría a una disminución de la impedancia del sistema respiratorio, a alivio de la disnea y aumento de la capacidad de ejercicio. Estos resultados concuerdan con los obtenidos por Elliott y colaboradores⁵⁶ quienes demostraron también una reducción del atrapamiento aéreo en pacientes con EPOC estable empleando este procedimiento.

En resumen, los pacientes con EPOC avanzada, especialmente los que tienen LFE en reposo, presentan HPD aun en ejercicios de muy baja intensidad como son las actividades corrientes de la vida diaria. La HPD participa en forma importante en la génesis de la disnea en estos pacientes, como también en su mala tolerancia al ejercicio. Los broncodilatadores, si bien pueden no modificar significativamente el VEF₁, reducen la HPD, aumentan la CI, y explican el alivio sintomático de los pacientes en ausencia de mejoría del VEF₁. Otros procedimientos que disminuyen la HPD son la cirugía de reducción de volumen pulmonar, la oxigenoterapia y la ventilación mecánica no invasiva. Estas dos últimas intervenciones requieren de mayor investigación para establecer los mecanismos de acción y su real eficacia.

BIBLIOGRAFÍA

- 1.- PAUWELS R A, BUIST A S, CALVERLEY P M A et al. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. NHLBI/WHO. Global initiative for chronic obstructive lung disease (GOLD). Workshop summary. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163: 1256-76.
- 2.- American Thoracic Society Statement. Standards for the diagnosis and care of patients with COPD. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152: S78-S121.
- 3.- Sociedad Chilena de Enfermedades Respiratorias. Consenso nacional en enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). *Rev Chil Enf Respir* 1998; 14: 69-82.
- 4.- HANSEN E F, PHANARETH K, LAURSEN LC, KOKJENSEN A, DIRKSEN A. Reversible and irreversible airflow obstruction as predictor of overall mortality in asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159: 1267-71.
- 5.- ELTAYARA L, BECKLAKE M R, VOLTA C A, MILIC-EMILI J. Relationship between chronic dyspnea and expiratory flow limitation in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 154: 1726-34.
- 6.- MAHLER D A, WELLS C K. Evaluation of clinical methods for rating dyspnea. *Chest* 1988; 93: 580-6.
- 7.- BAUERLE O, CHRUSCH C A, YOUNES M. Mechanisms by which COPD affects exercise tolerance. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157: 57-68.
- 8.- RENWICK D S, CONOLLY M J. Impact of obstructive airways disease on quality of life in older adults. *Thorax* 1996; 51: 520-5.
- 9.- LISBOA C, VILAFRANCA C, CAIOZZI G, BERROCAL C, LEIVA A, PINOCHET R et al. Calidad de vida en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica e impacto del entrenamiento físico. *Rev Méd Chile* 2001; 129: 359-66.
- 10.- TAUBE C, LEHNIGK V, PAASCH K, JÖRRES R A, MAGNUSSEN H. Factor analysis of changes in dyspnea and lung function parameters after bronchodilatation in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162: 216-20.
- 11.- KOULOURIS N G, VALTA P, LAVOIE A, CORBEIL C, CHASSÉ M, BRAIDY J et al. A simple method to detect expiratory flow limitation during spontaneous breathing. *Eur Respir J* 1995; 8: 306-13.
- 12.- MILIC-EMILI J, DÍAZ O, MARANZZINI L, D'ANGELO E, LISBOA C. Espirometría forzada y curva flujo-volumen. Nuevos conceptos. *Rev Chil Enf Respir* 1998; 14: 15-24.
- 13.- O'DONNELL D E, WEBB K A. Exertional breathlessness in patients with chronic airflow limitation: the role of lung hyperinflation. *Am Rev Respir Dis* 1993; 148: 1351-7.
- 14.- DÍAZ O, VILAFRANCA C, GHEZZO H, BORZONE G, LEIVA A, MILIC-EMILI J et al. Role of inspiratory capacity on exercise tolerance in COPD patients with and without tidal expiratory flow limitation at rest. *Eur Respir J* 2000; 16: 269-75.
- 15.- MATSUBA K, WRIGHT J L, WIGGS B R, PARE P D, HOGG J C. The changes in airways structure associated with reduced forced expiratory volume in one second. *Eur Respir J* 1989; 2: 834-9.
- 16.- MEAD J, TURNER J M, MACKLEM P T, LITTLE J B. Significance of the relationship between lung recoil and maximum expiratory flow. *J Appl Physiol* 1967; 22: 95-108.
- 17.- LEAVER D G, PRIDE N B. Flow volume curves and expiratory pressures during exercise in patients with chronic airway obstruction. *Scand J Respir Dis* 1971; 77 (Suppl): S23-7.

- 18.- GRIMBY G, ELGEFORS B, OXHOJ H. Ventilatory levels and chest wall mechanics during exercise in obstructive lung disease. *Scand J Respir Dis* 1973; 54: 45-52.
- 19.- JOHNSON B D, REDDAN W G, PEGELOW D F, SEOW K G, DEMPSEY J A. Flow imitation and regulation of functional residual capacity during exercise in a physical active aging population. *Am Rev Respir Dis* 1991; 143: 960-7.
- 20.- MONTES DE OCA M, RASULLO J, CELLI B R. Respiratory muscle and cardiopulmonary function during exercise in very severe COPD. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 154: 1284-9.
- 21.- TANTUCCI C, DUGUET A, SIMIŁOWSKI T, ZELTER M, DERENNE J-P, MILIC-EMILI. Effect of salbutamol on dynamic hyperinflation in chronic obstructive pulmonary disease patients *Eur Respir J* 1998; 12: 799-804.
- 22.- O'DONNELL D E, REVILL S M, WEBB K A. Dynamic hyperinflation and exercise intolerance in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: 770-7.
- 23.- DI MARCO F, MILIC-EMILI J, BOVERI B, CARLUCCI P, SANTUS P, CASANOVA F et al. Effect of inhaled bronchodilators on inspiratory capacity and dyspnea at rest in COPD. *Eur Respir J* 2003; 21: 86-94.
- 24.- PRIDE N B, MACKLEM P T. Lung mechanics in disease. En: Macklem PT, Mead J., eds. *The Handbook of Physiology. Section 3. The respiratory System Vol III. Part 2. Chapter 37.* Bethesda, American Physiological Society 1986, pp 659-92.
- 25.- QUANJER P H, TAMMELING G J, COTES J E, PEDERSEN O F, PESLIN R et al. Lung volumes and forced expiratory flows. Report of the working party: Standardization of lung function tests. European Community for Steel and Coal. *Eur Respir J* 1993; 6 (Suppl 16): 5-40.
- 26.- STUBBING D G, PENGELLY L D, MORSE J L C, JONES N L. Pulmonary mechanics during exercise in subjects with chronic airflow obstruction. *J Appl Physiol* 1980; 49: 511-5.
- 27.- LISBOA C, DÍAZ O, BORZONE G. Ventilatory factors in exercise performance in patients with COPD. En: *The Physiological Basis of Respiratory Disease.* Amid Q, Shannon J y Martin JG, eds. BC Decker. (En prensa).
- 28.- DECRAMER M, GOSSELINK R, DEROM E. Respiratory muscle mechanics in chronic obstructive pulmonary disease and acute respiratory failure. En: *Acute respiratory failure in chronic obstructive pulmonary disease.* En: Derenne JP, Whitelaw WA, Similowski T, eds. Marcel Dekker, Inc., New York; pp 47-64.
- 29.- DÍAZ O, VILAFRANCA C, GHEZZO H, BORZONE G, LEIVA A, MILIC-EMILI J et al. Breathing pattern and gas exchange at peak exercise in COPD patients with and without flow limitation at rest 2001; 17: 1120-7.
- 30.- KILLIAN K J, LEBLANC P, MARTIN D H, SUMMERS E, JONES N L, CAMPBELL J M. Exercise capacity and ventilatory, circulatory and symptom limitation in patients with chronic airflow limitation. *Am Rev Respir Dis* 1992; 146: 935-40.
- 31.- O'DONNELL D E, BERTLEY J C, CHAU L K, WEBB K A. Qualitative aspects of exertional dyspnea in chronic airflow limitation: pathophysiologic mechanisms. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155: 109-15.
- 32.- MARÍN J M, CARRIZO S J, GASCÓN M, SÁNCHEZ A, GALLEGO B, CELLI B. Inspiratory capacity, dynamic hyperinflation, breathlessness and exercise performance during the six minutes- walk test in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163: 1395-9.
- 33.- BONI E, CORDA L, FRANCHINI D, CHIROLI P, DAMIÁN GP, PINI L et al. Volume effect of exertional dyspnea after bronchodilator in patients with COPD with and without flow limitation at rest. *Thorax* 2002; 57: 528-32.
- 34.- KILLIAN K J, INMAN K D, JONES N L. The thorax in exercise. En: Roussos C, ed. *The Thorax. Second Edition. Part B: Applied Physiology. Chapter 47.* Marcel Dekker, Inc. New York, 1995; pp: 1355-72.
- 35.- REID R, DÍAZ O, JORQUERA J, LISBOA C. Efecto de la caminata de seis minutos sobre la hiperinflación pulmonar en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica avanzada. *Rev Méd Chile* 2001; 129: 1171-8.
- 36.- O'DONNELL D E, D'ARSIGNY C D, FITZPATRICK M, WEBB K A. Exercise hypercapnia in advanced chronic obstructive pulmonary disease. The role of lung hyperinflation *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166: 663-8.
- 37.- CLOOSTERMAN S G M, HOFLAND I D, VAN SCHAYCK C P, FOLGERING H T M. Exertional dyspnoea in patients with airway obstruction, with and without CO₂ retention. *Thorax* 1998; 53: 768-74.
- 38.- HADCROFT J, CALVERLEY P M A. Alternative methods for assessing bronchodilator reversibility in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2001; 56: 713-20.
- 39.- NEWTON M F, O'DONNELL D E, FORKERT L. Response of lung volumes to inhaled salbutamol in a large population of patients with severe hyperinflation. *Chest* 2002; 121: 1042-50.
- 40.- O'DONNELL D E, FORKERT L, WEBB K A. Evaluation of bronchodilator response in patients with irreversible emphysema. *Eur Respir J* 2001; 18: 914-20.
- 41.- MANRÍQUEZ J, DÍAZ O, MENDOZA L, LISBOA C. Efectos de la administración de dos dosis de salbutamol (200 µg y 400 µg) sobre la obstrucción bronquial y la hiperinflación pulmonar en pacientes con EPOC avanzada. *Rev Chil Enf Respir* 2002; 18: 261.
- 42.- BELMAN M J, BOTNICK W C, SHIN J W. Inhaled bronchodilators reduce dynamic hyperinflation during exercise in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153: 967-75.
- 43.- O'DONNELL D E, LAM M, WEBB K A. Spirometric correlates of improvement in exercise performance after anticholinergic therapy in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160: 542-9.
- 44.- JORQUERA J, DÍAZ O, LISBOA C. Efecto del bromuro de ipratropio sobre la hiperinflación pulmonar dinámica en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica. *Rev Méd Chile* 2003; 131: 605-12.
- 45.- COOPER J D, TRULOCK E P, TRIANTAFILLOU A N, PATTERSON G A, POHL M S, DELONEY P A et al. Bilateral pneumonectomy (volume reduction) for chronic obstructive pulmonary disease. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1995; 109: 106-19.
- 46.- COOPER J D, PATTERSON G A, SUNRADESAN R S, TRULOCK E P, YUSEN R D, POHL M S et al. Results

- of 150 consecutive bilateral lung volume procedures in patients with severe emphysema. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1996; 112: 1319-30.
- 47.- CRINER G J, CORDOVA F C, FURUKAWA S, KUZMA A M, TRAVALLINE J M, LEYENZON V et al. Prospective randomized trial comparing bilateral lung volume reduction surgery to pulmonary rehabilitation in severe chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160: 2018-27.
- 48.- SCIURVA F C, ROGERS R M, KEENAN R J, SLIVKA W A, GORCSAN III J, FERSON P F et al. Improvement in pulmonary function and elastic recoil after lung reduction surgery for diffuse emphysema. *N Engl J Med* 1996; 334: 1095-9.
- 49.- INGENITO E P, LORING S H, MOY M L, MENTZER S J, SWANSON S J, REILLY J J. Interpreting improvement in expiratory flows after lung volume reduction surgery in terms of flow limitation theory. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163: 1074-80.
- 50.- National emphysema treatment trial research group. A randomized trial comparing lung-volume-reduction surgery with medical therapy for severe emphysema. *N Engl J Med* 2003; 348: 2059-73.
- 51.- GELB A F, MCKENNA R J, BRENNER M, SCHEIN M J, ZAMEL N, FISHEL R. Lung function 4 years after lung volume reduction surgery for emphysema. *Chest* 1999; 116: 1608-15.
- 52.- CICCONE A M, MEYERS B F, GUTHRIE T J, DAVIS G E, YUSEN R D, LEFRACK S S et al. Long-term outcome of bilateral lung volume reduction in 250 consecutive patients with emphysema. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2003; 125: 513-25.
- 53.- O'DONNELL D E, D'ARSIGNY C, WEBB K A. Effects of hyperoxia on ventilatory limitation during exercise in advanced chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163: 892-8.
- 54.- ALVISI V, MIRKOVIC T, NESME P, GUERIN C, MILIC-EMILI J. Acute effects of hyperoxia on dyspnea in hypoxemic patients with chronic airway obstruction at rest. *Chest* 2003; 123: 1038-46.
- 55.- DÍAZ O, BEGIN P, TORREALBA B, JOVER E, LISBOA C. Effects of noninvasive ventilation on lung hyperinflation in stable hypercapnic COPD. *Eur Respir J* 2002; 20: 1490-8.
- 56.- ELLIOT M W, MULVEY D A, MOXHAM J, GREEN M, BRANTHWAITE M A. Domiciliary nocturnal nasal intermittent positive pressure ventilation in COPD: mechanisms underlying changes in arterial blood gas tensions. *Eur Respir J* 1991; 4: 1044-52.