

Limitación a la tolerancia al ejercicio en pacientes con EPOC a la altura de Bogotá (2.640 m). Patrón respiratorio y gasometría arterial en reposo y en ejercicio pico

M. González-García, M. Barrero y D. Maldonado

Laboratorio de Fisiología y Función Pulmonar. Fundación Neumológica Colombiana. Bogotá. Colombia.

OBJETIVO: Describir la respuesta al ejercicio en sujetos normales y en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) en Bogotá (altura: 2.640 m; presión atmosférica: 560 mmHg) y establecer diferencias con los datos publicados de pacientes con dicha enfermedad a nivel del mar. Las personas sanas a esta altura aumentan la ventilación alveolar para atenuar la hipoxemia (presión arterial de CO₂: 30 mmHg; presión arterial de O₂: 63 mmHg).

MATERIAL Y MÉTODO: Se realizó un estudio descriptivo en pacientes con EPOC y en sujetos sanos. La capacidad de ejercicio se determinó con una prueba incremental en un cicloergómetro.

RESULTADOS: Se incluyó en el estudio a 16 sujetos sanos y 25 pacientes con EPOC (volumen espiratorio forzado en el primer segundo del 43,3 ± 13%). En comparación con los sujetos sanos, en los pacientes con EPOC se observó un aumento de la ventilación minuto en reposo que no se mantuvo adecuadamente en el ejercicio, así como disminución del consumo de oxígeno pico (53,0 ± 15%). En ejercicio pico la capacidad inspiratoria disminuyó (-0,62 ± 0,34 l), la relación ventilación minuto/ventilación voluntaria máxima aumentó y hubo una intensa hipoxemia (presión arterial de O₂ de 49,9 ± 9,9 mmHg). Esta hipoxemia se correlacionó significativamente con el porcentaje del valor predicho del consumo de oxígeno pico (r = 0,60), la fatiga de los miembros inferiores (r = -0,62), el porcentaje predicho de la capacidad inspiratoria pico (r = 0,61) y el porcentaje predicho del volumen corriente pico (r = 0,49). En comparación con los datos publicados a nivel del mar, en los pacientes con EPOC la ventilación minuto en reposo fue mayor, hubo una mayor disminución de la capacidad inspiratoria durante el ejercicio y la hipoxemia fue más grave tanto en reposo como en ejercicio.

CONCLUSIONES: En los pacientes con EPOC residentes en Bogotá demostramos intolerancia al ejercicio determinada por limitación ventilatoria e hipoxemia severa. El aumento de la ventilación minuto en reposo, la mayor disminución de la capacidad inspiratoria y la gravedad de la hipoxemia durante el ejercicio fueron las principales diferencias con la EPOC a nivel del mar.

Palabras clave: *Enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Ejercicio. Hiperinflación pulmonar. Patrón respiratorio. Gases arteriales. Altitud.*

Correspondencia: Dr. M. González-García.
Calle 163 A. 28-60. Bogotá. Colombia.
Correo electrónico: mgonzalez@neumologica.org

Recibido: 29-4-2003; aceptado para su publicación: 2-9-2003.

Exercise Limitation in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease at the Altitude of Bogota (2640 m). Breathing Pattern and Arterial Gases at Rest and Peak Exercise

OBJECTIVE: To describe the response to exercise of normal subjects and patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) in Bogota, Colombia (altitude: 2640 m; atmospheric pressure: 560 mm Hg) and compare it with data published on COPD patients at sea level. Healthy people increase their minute ventilation to attenuate hypoxemia (PaCO₂: 30 mm Hg; PaO₂: 63 mm Hg).

MATERIAL AND METHOD: A descriptive study was carried out on healthy subjects and COPD patients. Exercise limitation was determined by an incremental test on a cycle ergometer.

RESULTS: The study enrolled 16 healthy subjects and 25 COPD patients (forced expiratory volume in 1 second: 43.3% [SD 13%]). Minute ventilation at rest was greater in COPD patients compared with healthy subjects, it was not adequately sustained during exercise, and there was a reduction in peak oxygen uptake (53.0% [15%]). At peak exercise, inspiratory capacity decreased (-0.62 [0.34] L), the ratio of minute ventilation to maximal voluntary ventilation increased, and severe hypoxemia occurred (PaO₂: 49.9 [9.9] mm Hg). There was significant correlation between hypoxemia and the percentage of predicted peak oxygen uptake (r=0.60), leg fatigue (r=-0.62), percentage of predicted peak inspiratory capacity (r=0.61), and the percentage of predicted peak tidal volume (r=0.49). Minute ventilation at rest was shown to be higher, there was a greater reduction in the inspiratory capacity during exercise, and hypoxemia was more severe at rest and during exercise for patients with COPD in Bogota, compared with those at sea level.

CONCLUSIONS: Patients with COPD living in Bogota were shown to have lower tolerance to exercise evidenced by ventilatory limitation and severe hypoxemia. Increased minute ventilation at rest, greater reduction in inspiratory capacity, and severity of hypoxemia during exercise were the main differences between COPD in Bogota and at sea level.

Key words: *Chronic obstructive pulmonary disease. Exercise. Dynamic hyperinflation. Breathing pattern. Arterial blood gases. Altitude.*

Introducción

La limitación a la tolerancia al ejercicio en la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) se debe a la intervención de varios mecanismos fisiopatológicos íntimamente relacionados entre sí: *a)* aumento de la resistencia de las vías respiratorias, limitación al flujo de aire e hiperinflación dinámica; *b)* aumento del trabajo de los músculos de la respiración; *c)* alteración del intercambio gaseoso con hipoxemia y eventualmente hipercapnia y acidemia; *d)* vasoconstricción hipóxica que, unida a remodelación inflamatoria de la circulación, lleva a la hipertensión pulmonar; *e)* afectación de los músculos periféricos, y *f)* circulación sistémica de mediadores de la inflamación, anomalías metabólicas, alteraciones nutricionales y de la composición corporal¹⁻⁴.

La disminución de la presión del oxígeno inspirado a la altura de Bogotá (2.640 m; presión atmosférica: 560 mmHg) impone una adaptación fisiológica para disminuir la hipoxemia. En sujetos sanos hemos observado que el aumento de la ventilación alveolar es el mecanismo de adaptación más importante a esta altura, lo que implica una modificación del patrón respiratorio observado a nivel del mar. Por esta adaptación ventilatoria, en los sujetos normales en Bogotá la presión arterial de CO₂ (PaCO₂) es de 30 ± 2 mmHg⁵. En las personas jóvenes la presión arterial de oxígeno (PO₂) normal es de 65,7 a 67,6 mmHg, y la saturación de oxígeno, del 92,2 al 93,5%⁵. En los sujetos sanos mayores de 60 años persiste la hiperventilación (PaCO₂: 30 mmHg), pero hay una ligera disminución de la PaO₂⁶. Debido a la posición en que se encuentra la PaO₂ normal en Bogotá en la curva de disociación de la hemoglobina, pequeñas disminuciones de ésta en pacientes con EPOC pueden inducir una disminución significativa de la saturación arterial de oxígeno capaz de generar vasoconstricción hipóxica que se puede relacionar con el desarrollo de *cor pulmonale*^{7,8}.

De esta forma, en los pacientes con EPOC grave en Bogotá, además de los mecanismos ventilatorios ya conocidos, las alteraciones del intercambio gaseoso y la hipertensión pulmonar podrían desempeñar un papel importante en la limitación de la tolerancia al ejercicio. No conociendo ninguna descripción previa de estos mecanismos limitantes, ni del patrón respiratorio o el intercambio de gases durante el reposo y el ejercicio máximo a la altura de Bogotá, diseñamos este estudio comparativo entre pacientes con EPOC y sujetos normales. Además, quisimos comparar nuestros resultados con los publicados sobre pacientes con EPOC a nivel del mar.

Material y método

Se realizó un estudio descriptivo en pacientes ambulatorios de la Fundación Neumológica Colombiana que aceptaron participar en el estudio y controles normales de la misma edad. Se incluyó a pacientes con EPOC (volumen espiratorio forzado en el primer segundo [FEV₁]/capacidad vital forzada [FVC] < 70%; FEV₁ < 60%) y estabilidad clínica durante al menos 4 semanas que no estuvieran en un programa de rehabilitación pulmonar. Se excluyó a los pacientes con asma, secuelas de tuberculosis, alteraciones de la caja torácica, bronquiectasias y patologías cardiovasculares diferentes de *cor*

pulmonale. A todos los pacientes se les realizó un ecocardiograma. El estudio fue aprobado por el Comité de Ética e Investigación de la institución.

Pruebas funcionales

Se realizaron espirometría y maniobra de ventilación voluntaria máxima (VVM) en todos los sujetos y medición de la capacidad de difusión de monóxido de carbono por el método de respiración única a los pacientes con EPOC utilizando un equipo V-MAX 229 (Sensormedics Inc, Yorba Linda, CA, EE.UU.) siguiendo las normas de la American Thoracic Society. La difusión de monóxido de carbono se ajustó a la altura de Bogotá (2.640 m; presión atmosférica: 560 mmHg). Se utilizaron las ecuaciones de referencia de Crapo^{9,10}.

La capacidad de ejercicio se determinó con una prueba de tipo incremental limitada por síntomas utilizando un cicloergómetro y un analizador de gases de respiración a respiración en un equipo V-MAX 229. El consumo de oxígeno (VO₂) y la producción de CO₂ se compararon con los valores de referencia de Hansen et al^{11,12}. La prueba de esfuerzo se inició con un período de reposo de 2 min, seguidos de otros 2 min de pedaleo sin carga y posteriormente aumentos de la carga de trabajo cada minuto (5-10 W en los pacientes con EPOC y 10-15 W en los sujetos sanos) hasta llegar al nivel máximo tolerado. Con este protocolo, en nuestro laboratorio conseguimos que el período de incrementos de carga durara aproximadamente 10 min, como se recomienda¹³. Se llevó un registro continuo del electrocardiograma y de la saturación de oxígeno por pulsioximetría. Durante la prueba se midieron la ventilación minuto (V_E), el volumen corriente (V_T), la frecuencia respiratoria, el tiempo inspiratorio, el tiempo espiratorio, el tiempo total del ciclo, la relación tiempo inspiratorio/tiempo total del ciclo, el flujo inspiratorio (V_T/tiempo inspiratorio) y el flujo espiratorio (V_T/tiempo espiratorio). Estas variables se registraron como valores promedios de 20 s durante toda la prueba y para el análisis de los datos se evaluó el promedio de dichas variables durante 2 min de reposo y en el último minuto de ejercicio pico. Se tomaron gases arteriales en reposo y en ejercicio pico y se calcularon la diferencia alveoloarterial de oxígeno -P(A-a)O₂- mediante la ecuación del gas alveolar simplificada y la relación espacio muerto/volumen corriente (V_T) con la presión espirada de CO₂¹³. La determinación del umbral láctico (LT) se realizó de forma no invasiva utilizando variables ventilatorias^{13,14}. La sensación de disnea y la fatiga muscular durante la prueba se valoraron mediante la escala de Borg¹⁵.

A todos los pacientes con EPOC se les realizó medición de la capacidad inspiratoria (CI) en reposo, cada 2 min durante el ejercicio y en el ejercicio pico¹⁶⁻¹⁸. Los valores de referencia de la CI se calcularon como la diferencia entre los valores predichos de la capacidad pulmonar total y la capacidad residual funcional.

Análisis estadístico

Se calcularon los promedios y desviaciones estándar para las variables de naturaleza cuantitativa y se utilizó la prueba de la t de Student en muestras independientes para la diferencia de promedios de los valores de espirometría, y de los valores en ejercicio pico de las variables ventilatorias y de los gases arteriales. Para evaluar la disminución de la CI en ejercicio pico comparada con el reposo en pacientes con EPOC se empleó la prueba de la t de Student de muestras apareadas. Se utilizó el coeficiente de correlación de Pearson para determinar el grado de asociación entre las variables continuas. Se formularon hipótesis bilaterales a dos colas con un nivel de significación inferior a 0,05. Se utilizó el programa estadístico SPSS versión 10,0.

Resultados

Características de los pacientes en reposo

En los 25 pacientes con EPOC se incluyó a 7 mujeres y 18 varones con obstrucción moderada (FEV₁: 43,3 ± 13% del valor predicho), disminución de la VVM medida (63,1 ± 22% del predicho), CI en reposo normal o disminuida (80,2 ± 15% del predicho) y disminución de moderada a importante de la difusión (capacidad de difusión de CO del 53,1 ± 26% del predicho). De estos pacientes, 21 (84%) tenían hipertensión pulmonar por ecocardiograma. Los 16 sujetos sanos no fumadores (7 mujeres y 9 varones) tenían espirometría normal y edad e índice de masa corporal similares a los de los pacientes con EPOC (tabla I).

TABLA I
Características de los sujetos incluidos en el estudio

	Sin EPOC (n = 16)	Con EPOC (n = 25)
Edad (años)	58,2 ± 4,7	60,7 ± 9,1
IMC (kg/m ²)	26,6 ± 3,6	23,9 ± 4,4
FVC (l)	3,61 ± 1,0	2,95 ± ,81**
FVC (% predicha)	104,8 ± 11,6	77,4 ± 13,6*
FEV ₁ (l)	2,79 ± ,77	1,29 ± ,41*
FEV ₁ (% predicho)	100,5 ± 13,5	43,3 ± 13,4*
FEV ₁ /FVC	77,5 ± 5,6	44,7 ± 11,5*
VVM (l/min)	122,2 ± 36,1	53,8 ± 18,7*
VVM (% predicha)	127,5 ± 18,7	63,1 ± 22,5*
CI (l)	–	2,19 ± ,6
CI (% predicha)	–	80,2 ± 15,8
DLCO (ml/mmHg/min)	–	14,68 ± 6,7
DLCO (% predicha)	–	53,10 ± 26,3
DLCO/V _A (ml/mmHg/min/l)	–	3,20 ± 1,3
DLCO/V _A (% predicha)	–	65,7 ± 26,9

IMC: índice de masa corporal; FVC: capacidad vital forzada, FEV₁: volumen espiratorio forzado en el primer segundo; VVM: ventilación voluntaria máxima, CI: capacidad inspiratoria; DLCO: capacidad de difusión de monóxido de carbono; V_A: volumen alveolar.
*p < 0,001; **p < 0,05.

Variabes durante el ejercicio

En los pacientes con EPOC el ejercicio se suspendió por síntomas –disnea (6,4 ± 2,8; rango: 1-9) y fatiga de los miembros inferiores (5,1 ± 2,1; rango: 1-9)– evaluados por la escala de Borg. En ningún paciente se interrumpió la prueba por desaturación, arritmia, dolor precordial ni otros síntomas. Comparados con los sujetos sanos, los pacientes con EPOC en el momento de ejercicio pico alcanzaron una carga menor de trabajo (el 52,0 ± 18 frente a 100,3 ± 18% del predicho; p < 0,001) y tuvieron un menor consumo de oxígeno (el 53,0 ± 15 frente al 92,5 ± 14% del predicho; p < 0,001). En el umbral láctico, que solamente se pudo determinar en 14 de los 25 pacientes, el consumo de oxígeno fue inferior al de los sujetos sanos (el 38,1 ± 8 frente al 55,3 ± 13% del predicho; p < 0,001). La frecuencia cardíaca (el 82,6 ± 11,3 frente al 92,3 ± 6,4) y el pulso de oxígeno (VO₂ pico/frecuencia cardíaca) (el 63,3 ± 14 frente al 99,8 ± 13%; p < 0,001) fueron menores en los pacientes con EPOC. La relación V_E/VVM fue mayor en el grupo de pacientes con obstrucción (80,6 ± 16 frente a 56,2 ± 9; p < 0,001). Tanto el V_T pico (expresado como porcentaje del predicho de la FVC) como la V_E pico (expresada como porcentaje del valor predicho de la VVM) fueron menores en este grupo. En los pacientes con EPOC hubo una disminución significativa de la CI en el ejercicio pico con respecto a la basal tanto en valor absoluto (–0,62 ± 0,34 l; intervalo de confianza del 95%, 0,43-0,79; p < 0,001) como en el porcentaje del valor predicho (21,9 ± 0,4%; intervalo de confianza del 95%, 16,3-27,5; p < 0,001) (tabla II).

Patrón respiratorio

En reposo, la V_E y el flujo inspiratorio de los pacientes con EPOC fueron significativamente mayores que en los sujetos sanos. En ejercicio, el aumento de la V_E

TABLA II
Variables en ejercicio pico

	Sin EPOC (n = 16)	Con EPOC (n = 25)	p
Carga de trabajo (W)	123,4 ± 42,1	68,8 ± 30,1	< 0,001
Carga de trabajo (% predicha)	100,3 ± 18,7	52,0 ± 18,6	< 0,001
VO ₂ (l/min)	1.597,3 ± 477,3	904,0 ± 299,6	< 0,001
VO ₂ (% predicho)	92,56 ± 14,5	53,04 ± 15,8	< 0,001
VO ₂ (ml/kg/min)	23,1 ± 4,8	13,8 ± 4,3	< 0,001
VO ₂ en el LT (l/min)	965,7 ± 285,9	634,7 ± 132,7	0,001
VO ₂ en el LT (% predicho)	55,3 ± 13,0	38,1 ± 8,4	< 0,001
Frecuencia cardíaca (lat/min)	148,6 ± 11,8	132,7 ± 16,4	0,002
Frecuencia cardíaca (% predicha)	92,3 ± 6,4	82,6 ± 11,3	0,001
Pulso de oxígeno (ml/lat)	10,7 ± 2,9	6,9 ± 2,2	< 0,001
Pulso de oxígeno (%)	99,8 ± 13,6	63,3 ± 14,7	< 0,001
V _E /VCO ₂ en el LT	37,2 ± 3,3	47,1 ± 8,4	< 0,001
V _E /VVM (%)	56,2 ± 9,1	80,6 ± 16,2	< 0,001
VVM-V _E (l)	55,1 ± 23,8	12,1 ± 11,8	< 0,001
V _T pico (% FVC predicha)	53,4 ± 8,2	31,8 ± 7,7	< 0,001
V _E pico (%VVM predicha)	70,7 ± 9,9	49,3 ± 15,1	< 0,001
CI pico (l)	–	1,58 ± ,38	–
CI pico (% predicha)	–	58,3 ± 12,0	–
Δ CI (l)	–	–0,62 ± ,34	–
Δ CI (% predicha)	–	–21,9 ± 0,4	–

EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; VO₂: consumo de oxígeno; VCO₂: producción de dióxido de carbono; LT: umbral láctico; V_E: ventilación minuto; VVM: ventilación voluntaria máxima; V_T: volumen corriente; FVC: capacidad vital forzada; CI: capacidad inspiratoria; Δ CI: CI pico – CI basal.

TABLA III
Patrón respiratorio y gasometría arterial en reposo y en ejercicio pico

	Reposo		Ejercicio	
	Sin EPOC	Con EPOC	Sin EPOC	Con EPOC
V _E (l)	11,5 ± 1,96*	13,6 ± 3,2	67,1 ± 16,9**	41,7 ± 12
V _T (l)	767 ± 389	719 ± 157	1.851 ± 610**	1.191 ± 299
FR (respiraciones/min)	17 ± 5	20 ± 4	36 ± 7	36 ± 8
Ti (s)	1,59 ± 0,5*	1,22 ± 0,2	0,82 ± 0,15**	0,70 ± 0,1
Te (s)	2,32 ± 0,9	2,01 ± 0,5	0,93 ± 0,31	1,06 ± 0,3
V _T /Ti (l/s)	0,493 ± 0,11*	0,608 ± 0,1	2,34 ± 0,57**	1,77 ± 0,4
V _T /Te (l/s)	0,328 ± 0,06	0,389 ± 0,1	2,01 ± 0,42**	1,17 ± 0,4
Ti/TTot	0,41 ± 0,05	0,38 ± 0,04	0,48 ± 0,03**	0,40 ± 0,04
PaCO ₂ (mmHg)	30,3 ± 2,4	31,5 ± 3,9	26,8 ± 2,9**	34,5 ± 4,8
PaO ₂ (mmHg)	63,1 ± 3,6*	52,9 ± 7,4	73,3 ± 6,7**	49,9 ± 9,9
SaO ₂ (%)	92,4 ± 1,4*	86,8 ± 4,3	93,7 ± 1,5**	80,1 ± 10,2
pH	7,42 ± 0,02	7,41 ± 0,04	7,32 ± 0,04	7,32 ± 0,05
HCO ₃ ⁻ (mEq/l)	20,2 ± 1,7	20,1 ± 2,0	14,6 ± 2,7**	17,7 ± 1,9
P(A-a)O ₂ (mmHg)	8,7 ± 4,4*	18,6 ± 8,4	10,9 ± 6,2**	25,2 ± 10,3
V _D /V _T	0,33 ± 0,13*	0,44 ± 0,11	0,10 ± 0,08**	0,33 ± 0,10

EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; V_E: ventilación minuto; V_T: volumen corriente; FR: frecuencia respiratoria; Ti: tiempo inspiratorio; Te: tiempo espiratorio; V_T/Ti: flujo inspiratorio; V_T/Te: flujo espiratorio; Ti/TTot: relación Ti/tiempo total; PaCO₂: presión arterial de dióxido de carbono; PaO₂: presión arterial de oxígeno; SaO₂: saturación de oxígeno arterial; HCO₃⁻: bicarbonato; P(A-a)O₂: diferencia de presión alveoloarterial de oxígeno; V_D/V_T: espacio muerto. Diferencias entre sujetos sanos y pacientes con EPOC: *p < 0,05 en reposo; **p < 0,05 durante el ejercicio.

fue significativamente menor en los pacientes con EPOC, con flujos inspiratorios y flujos espiratorios más bajos y volúmenes corrientes menores. En los sujetos normales, durante el ejercicio se presentó una menor disminución del tiempo inspiratorio que del espiratorio, con lo cual aumentó la relación tiempo inspiratorio/tiempo total del ciclo de 0,41 ± 0,05 en reposo a 0,48 ± 0,03 en ejercicio pico (p < 0,001). En los pacientes con EPOC, por el contrario, hubo una menor disminución del tiempo espiratorio, lo que resultó en un leve aumento del tiempo inspiratorio/tiempo total del ciclo de 0,38 ± 0,04 en reposo a 0,40 ± 0,04 en ejercicio pico (p = 0,48) (tabla III y fig. 1).

Gases arteriales e intercambio gaseoso

En los pacientes con EPOC, en reposo la PaCO₂ fue similar a la de los sanos, pero hubo una disminución

significativa de la PaO₂ (52,9 ± 7,4 mmHg) y de la saturación de oxígeno, así como un aumento de la P(A-a)O₂ y del espacio muerto calculado. Durante el ejercicio, a diferencia de los sujetos normales, en los pacientes con EPOC aumentó la PaCO₂, disminuyeron la PaO₂ (49,9 ± 9 mmHg) y la saturación de oxígeno (80,1 ± 10,2%), hubo un aumento mayor de la P(A-a)O₂ y no se redujo adecuadamente la relación espacio muerto/V_T. Aunque la acidemia metabólica fue mayor en los sujetos sanos, en los pacientes con EPOC se observó una disminución significativa de los valores de bicarbonato en sangre comparados con los valores en reposo (media de 2,34 ± 1,34 mEq/l; p < 0,001) (tabla III).

Las variables en reposo que mejor se correlacionaron con el VO₂ pico fueron el FEV₁ en porcentaje del predicho (r = 0,66) (fig. 2), la VVM en porcentaje de la predicha y la relación FEV₁/FVC (tabla IV). Las variables en ejercicio pico con mejor correlación con el VO₂ pico

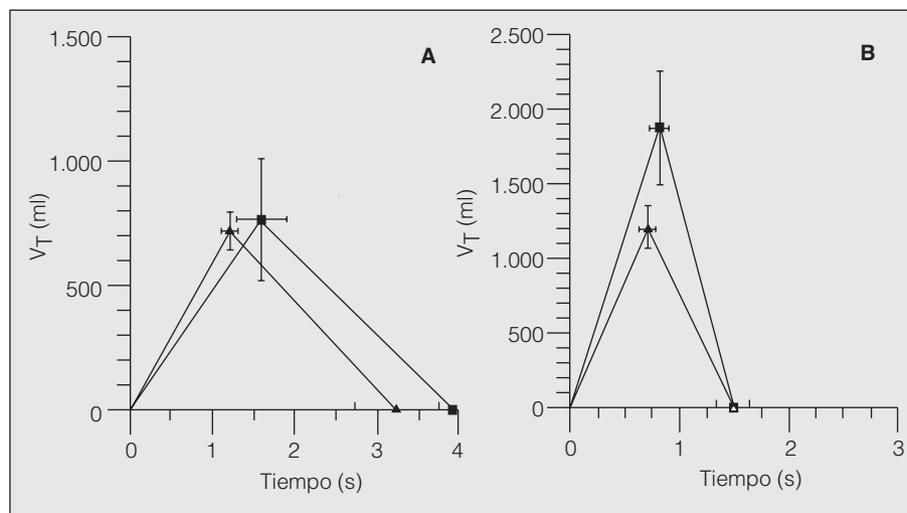


Fig. 1. Espirogramas promedio en reposo (A) y en ejercicio pico (B) de sujetos sanos (■) y de pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (▲). En estos últimos, en reposo, los flujos inspiratorios fueron significativamente mayores que en los sanos, y en ejercicio el aumento de los flujos inspiratorios y espiratorios fue significativamente menor, lo mismo que el del volumen corriente (V_T).

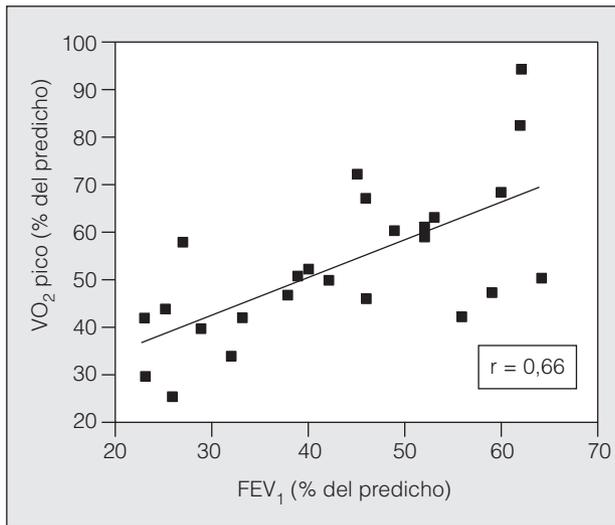


Fig. 2. Correlación del consumo de oxígeno pico (VO_2) con el volumen espiratorio forzado en el primer segundo (FEV_1) en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

fueron la CI en porcentaje del valor predicho ($r = 0,77$) (fig. 3A), la V_E expresada como porcentaje de la VVM predicha ($r = 0,74$) (fig. 3B), el VT expresado como porcentaje de la FVC predicha ($r = 0,61$) (fig. 3C) y los flujos inspiratorios y espiratorios máximos. La variable gasométrica en ejercicio que se correlacionó mejor con el VO_2 pico fue la PaO_2 ($r = 0,60$) (fig. 3D y tabla IV). Además, la V_E en ejercicio pico (porcentaje de la VVM predicha) se correlacionó significativamente con los tiempos inspiratorio ($r = 0,45$) y espiratorio máximos ($r = 0,59$), los flujos máximos (V_T /tiempo inspiratorio y V_T /tiempo espiratorio ($r = 0,52$ y $0,53$, respectivamente), con el V_T (porcentaje de la FVC predicha) ($r = 0,56$)

TABLA IV

Variables correlacionadas con el consumo de oxígeno pico

Variable	r	r2	p
Reposo			
FEV_1 (%)	0,66	0,44	< 0,001
VVM (%)	0,67	0,45	< 0,001
FEV_1/FVC	0,52	0,27	0,008
V_T/Ti	-0,47	0,22	0,018
V_T/Te	-0,49	0,21	0,013
DL_{CO} (%)	0,45	0,20	0,038
Ejercicio			
PaO_2 (mmHg)	0,60	0,36	0,002
SaO_2 (mmHg)	0,47	0,22	0,020
$P(A-a)O_2$ (mmHg)	0,50	0,25	0,010
V_E (% VVM predicha)	0,74	0,55	< 0,001
V_T (% FVC predicha)	0,61	0,37	0,013
CI (%)	0,77	0,59	< 0,001
Δ CI (l)	-0,54	0,29	0,030
Te (s)	-0,51	0,26	0,009
V_T/Ti	0,41	0,17	0,044
V_T/Te	0,49	0,24	0,013

FEV_1 : volumen espiratorio forzado en el primer segundo; VVM: ventilación voluntaria máxima; V_T/Ti : flujo inspiratorio; V_T/Te : flujo espiratorio; DL_{CO} : capacidad de difusión de monóxido de carbono; PaO_2 : presión arterial de oxígeno; $PaCO_2$: presión arterial de dióxido de carbono; SaO_2 : saturación de oxígeno arterial; $P(A-a)O_2$: diferencia de presión alveoloarterial de oxígeno; V_E : ventilación minuto; V_T : volumen corriente; CI: capacidad inspiratoria; Te: tiempo espiratorio.

y con la disminución de la CI expresada como valor absoluto ($r = -0,61$) y como porcentaje del predicho ($r = -0,57$).

En relación con los síntomas limitantes del ejercicio, la disnea (cambio de reposo a ejercicio pico) se correlacionó con el grado de hiperinflación expresado como delta de la CI en porcentaje del predicho ($p = 0,045$; $r = 0,61$), y la fatiga de los miembros inferiores (cambio de reposo a ejercicio pico) con la PaO_2 en ejercicio pico ($p = 0,041$; $r = -0,62$). La PaO_2 en ejercicio pico, además de con el VO_2 pico y la fatiga muscular, también se correlacionó con la carga de trabajo pico en vatios en porcentaje de la predicha ($p < 0,001$; $r = 0,69$), la CI pico en porcentaje de la predicha ($p = 0,027$; $r = 0,55$), el V_T pico en porcentaje de la FVC ($p = 0,015$; $r = 0,49$) y la V_E pico en porcentaje de la VVM ($p = 0,049$; $r = 0,40$).

Discusión

En este grupo de pacientes con EPOC (FEV_1 del $43,3 \pm 13\%$) residentes en Bogotá (2.640 m de altitud) demostramos intolerancia al ejercicio principalmente por limitación ventilatoria. El aumento de la V_E en reposo, la mayor caída de la CI y la hipoxemia grave en ejercicio pico ($49,9 \pm 9,9$ mmHg) fueron las principales diferencias en comparación con pacientes con EPOC a alturas inferiores a la de Bogotá. Los sujetos sanos, a pesar de tener una PaO_2 durante el ejercicio considerada como hipoxemia a nivel del mar ($73 \pm 6,7$ mmHg), tuvieron una capacidad normal para el ejercicio (VO_2 pico del $92,5 \pm 14\%$ y carga de trabajo del $100,3 \pm 18,7\%$).

Capacidad de ejercicio y síntomas

En estos pacientes con EPOC se demostró intolerancia en ejercicio pico por disnea y fatiga de los miembros inferiores significativas, a una carga de trabajo y un consumo de oxígeno bajos en comparación con los sujetos sanos (el $52,0 \pm 18$ y el $53,0 \pm 15\%$ del predicho, respectivamente), lo cual se ha descrito a nivel del mar¹. Encontramos correlación entre el aumento de la disnea en la escala Borg y el descenso de la CI, hallazgo similar a otros estudios que atribuyen parte de esta disnea de ejercicio a la hiperinflación dinámica¹⁹. La fatiga de los miembros inferiores se correlacionó con la disminución de la PaO_2 en ejercicio pico, probablemente por reducción del aporte de oxígeno a los músculos periféricos alterados funcionalmente³, lo cual apoyan los estudios que demuestran mejoría de este síntoma durante el ejercicio con la administración de oxígeno suplementario^{20,21}.

Respuesta ventilatoria y patrón respiratorio

Los pacientes con EPOC presentaron en reposo mayor ventilación que los sujetos sanos, con lo cual tuvieron una $PaCO_2$ cercana a lo normal. Este aumento de la V_E , en comparación con los sujetos sanos, es un mecanismo descrito de adaptación a las alteraciones de la relación ventilación/perfusión y al aumento del espacio muerto (relación espacio muerto/ V_T)⁴. Sin embargo, la V_E en reposo de nuestros pacientes con EPOC fue ma-

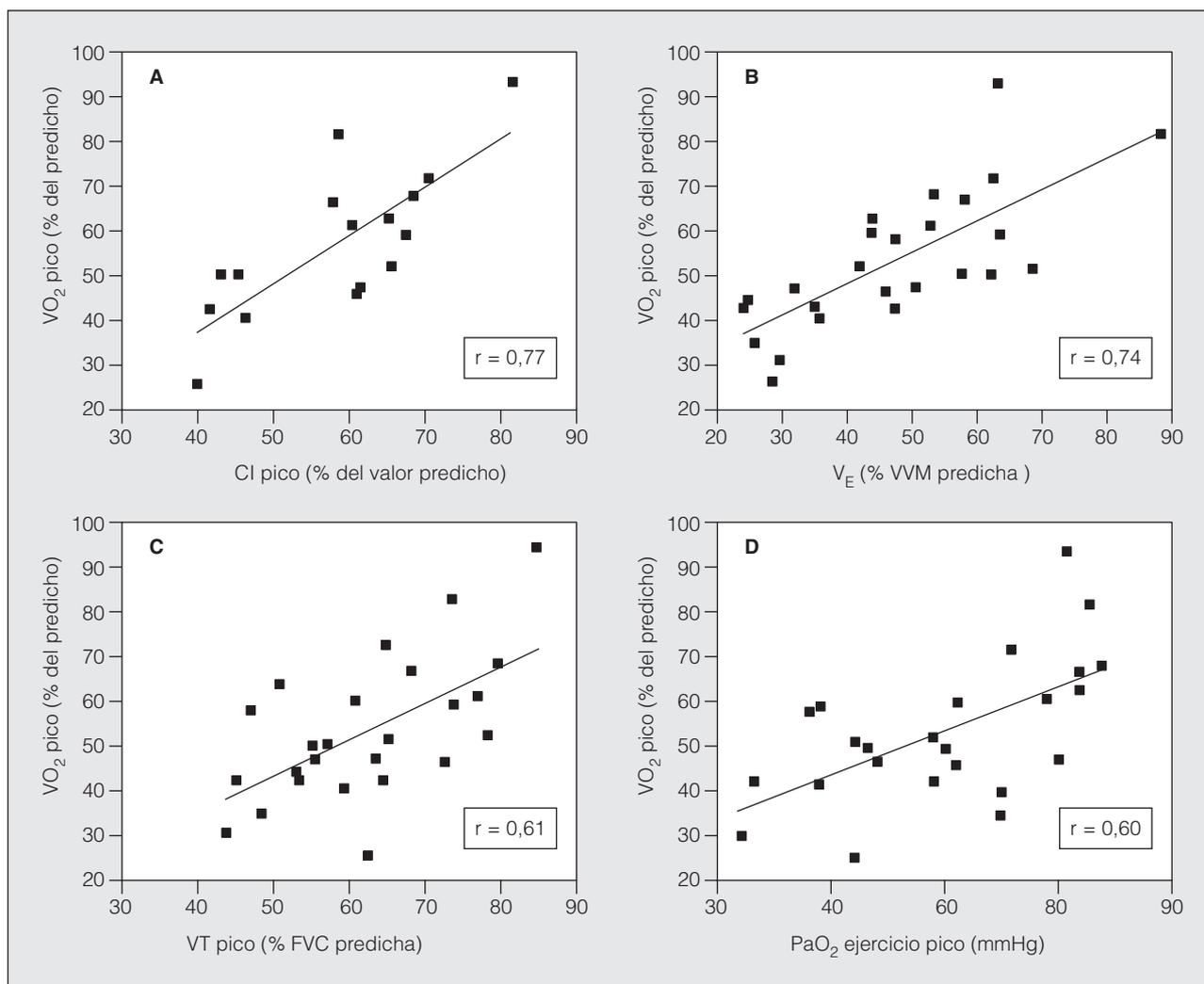


Fig. 3. Correlación del consumo de oxígeno pico (VO_2) con algunas variables en ejercicio en los pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica. A: capacidad inspiratoria (CI); B: ventilación minuto (V_E); C: volumen corriente (V_T), y D: presión arterial de oxígeno (PaO_2). VVM: ventilación voluntaria máxima; FVC: capacidad vital forzada.

yor que la descrita en otros estudios a nivel del mar²², lo que atribuimos al incremento adicional de la demanda ventilatoria impuesto por la hipoxemia de la altura. Este aumento de la V_E en reposo se relacionó con el incremento significativo, en comparación con los sujetos sanos, del flujo inspiratorio, el cual ha sido obligado para evaluar la actividad del controlador central²³⁻²⁵ e indicaría aumento del impulso respiratorio central en presencia de alteración mecánica, como ya se ha descrito a alturas inferiores a la de Bogotá²⁶⁻²⁸.

En los pacientes con EPOC observamos durante el ejercicio disminución de la V_E pico, aumento de la relación V_E/VVM ($80,6 \pm 16\%$) e hiperinflación dinámica demostrada por la disminución de la CI en el ejercicio pico ($\Delta CI: -0,62 \pm 34$ l). A diferencia de los sujetos sanos, los pacientes no pudieron incrementar los flujos inspiratorios y espiratorios, con la consecuente hiperinflación dinámica y la limitación ventilatoria atribuible a las condiciones mecánicas desfavorables de los músculos respiratorios en la EPOC descritas en varias publica-

ciones^{1,28,29}. La estrategia ventilatoria utilizada por los pacientes con EPOC durante el ejercicio, que consistió en disminuir menos el tiempo espiratorio que los sujetos sanos, lo que determinó un leve aumento del tiempo inspiratorio/tiempo total del ciclo, no fue suficiente para contrarrestar las consecuencias funcionales adversas de la hiperinflación dinámica, similar a lo que se ha descrito que ocurre a nivel del mar³.

La disminución de la CI en ejercicio pico de nuestros pacientes ($-0,62 \pm 0,34$ l) fue superior a la encontrada en otros estudios a menor altitud^{19,29,30}. Esto podría deberse a un componente importante de enfisema (capacidad de difusión de CO del $53,1 \pm 26,3\%$) y, por lo tanto, a mayor hiperinflación dinámica por reducción del retroceso elástico³⁰, asociado al incremento de la demanda ventilatoria por aumento del espacio muerto y principalmente por la hipoxemia tan grave que presentaron nuestros pacientes en el ejercicio pico ($PaO_2: 49,9 \pm 9,9$ mmHg); hipoxemia que se correlacionó con el grado de compromiso de la CI pico en porcentaje del valor predicho.

Encontramos una relación significativa entre la capacidad de ejercicio y las variables ventilatorias V_E pico (porcentaje de VVM predicho), V_T pico (porcentaje de la FVC predicha) y la CI pico (porcentaje del predicho), lo que indica una clara dependencia del VO_2 pico de la limitación ventilatoria y el grado de hiperinflación dinámica, como era de esperar. Teniendo en cuenta que la V_E pico (porcentaje de VVM) fue el principal factor correlacionado con el VO_2 pico, buscamos qué variables ventilatorias se correlacionaban mejor y observamos que nuevamente el V_T pico (porcentaje de la FVC), los flujos máximos (V_T /tiempo inspiratorio y V_T /tiempo espiratorio), los tiempos inspiratorios y espiratorios máximos y la caída de la CI eran los mejores predictores de la V_E (porcentaje de VVM).

Respuesta hemodinámica

A diferencia de los sujetos normales, los pacientes con EPOC alcanzaron una menor frecuencia cardíaca pico, en algunos de ellos submáxima, lo que podría indicar menor estrés sobre el sistema cardiovascular al terminar el ejercicio tempranamente por la limitación ventilatoria³¹. El pulso de oxígeno estuvo significativamente disminuido en estos pacientes con EPOC. Esto puede ser reflejo de la limitación ventilatoria, de descondicionamiento físico o de la hipoxemia severa, la cual dificulta su interpretación. Su disminución como consecuencia hemodinámica de la hiperinflación dinámica también se ha descrito, aunque en pacientes más graves ($FEV_1 < 35\%$ del predicho) que los de este estudio³². La disminución del pulso de oxígeno también podría ser indicativa de limitación vascular pulmonar, teniendo en cuenta que la mayoría de estos pacientes tenían hipertensión pulmonar en reposo y no presentaban ningún otro tipo de enfermedad cardíaca. Varios estudios han demostrado aumento de la resistencia vascular pulmonar y la poscarga del ventrículo derecho durante el ejercicio en pacientes con EPOC³³⁻³⁶, a lo cual se sumaría el efecto vasoconstrictor de la hipoxemia grave observada en nuestros pacientes. A la altura de Bogotá no tenemos datos hemodinámicos en ejercicio, pero en pacientes con EPOC estable (FEV_1 del $45 \pm 25\%$) e hipoxemia grave (PaO_2 de 42 ± 7 mmHg) se encontró aumento de la resistencia vascular pulmonar ($5,15$ mmHg/l⁻¹/min), la cual disminuyó tras la administración de oxígeno ($4,77$ mmHg/l⁻¹/min), lo que muestra la relación entre hipertensión pulmonar e hipoxemia a esta altura³⁷. En un número significativo de nuestros pacientes (44%) no se pudo determinar el LT por los métodos indirectos empleados, aunque la totalidad de los pacientes presentaron acidosis metabólica. Cuando se pudo determinar, se encontró un LT bajo, lo cual puede relacionarse con hipertensión pulmonar y el probable descondicionamiento físico en estos pacientes.

Gasometría arterial

En reposo, la gasometría arterial de los pacientes con EPOC mostró valores normales o muy levemente aumentados de la $PaCO_2$, lo cual se explica por el aumento compensatorio de la V_E , demostrada por el estudio

del patrón respiratorio. A pesar del aumento en la V_E , observamos hipoxemia de leve a moderada en comparación con los sujetos sin EPOC (PaO_2 de $52,9 \pm 7,4$ mmHg) y grave en comparación con lo que sucede a nivel del mar, con aumento de la $P(A-a)O_2$. En ejercicio pico hubo aumento de la $PaCO_2$, hipoxemia grave (PaO_2 de $49,9 \pm 9,9$ mmHg), desaturación y aumento de la $P(A-a)O_2$ como se ha descrito a nivel del mar en pacientes con EPOC grave^{1,3,38}. La diferencia más importante con el nivel del mar fue la mayor hipoxemia, en reposo y en ejercicio pico, que se debe en buena parte a la disminución de la presión inspirada de oxígeno a esta altitud. El espacio muerto en reposo se encontró aumentado en comparación con los sujetos sanos y se mantuvo alto durante el ejercicio, lo que determinó, junto con la hipoxemia, aumento de las demandas ventilatorias de estos pacientes.

Destacamos la correlación de la PaO_2 en ejercicio con el VO_2 pico, la carga de trabajo pico, la hiperinflación dinámica y la fatiga de los miembros inferiores, lo cual indicaría que la hipoxemia grave en los pacientes con EPOC a la altura de Bogotá es un factor que contribuye a la limitación de la tolerancia al ejercicio.

Consideramos que este trabajo es importante debido a la falta de estudios previos sobre el comportamiento durante el ejercicio de sujetos normales y de pacientes con EPOC residentes a esta altitud (2.640 m). Logramos describir algunos de los factores involucrados en la limitación de la tolerancia al ejercicio en este grupo de pacientes y realizar un análisis detallado del patrón ventilatorio y de las alteraciones del intercambio gaseoso tanto en reposo como en ejercicio. Una de las limitaciones del estudio fue no haber evaluado la función de los músculos respiratorios y los músculos periféricos, que sabemos están comprometidos en los pacientes con EPOC y se han relacionado con la limitación al ejercicio³⁹⁻⁴². Otra limitación fue la falta de una evaluación más detallada del comportamiento hemodinámico y del papel de la hipertensión pulmonar durante el ejercicio. En investigaciones futuras se debe incluir, además de la evaluación funcional muscular y la respuesta hemodinámica durante el ejercicio, el estudio de los mecanismos adaptativos, presumiblemente periféricos, que expliquen la capacidad que tienen los pacientes con EPOC en Bogotá para realizar ejercicio físico de mediana intensidad a pesar de la hipoxemia grave. Otra área de investigación en curso es la modificación de la capacidad de ejercicio con la administración de diferentes fracciones inspiradas de oxígeno en los pacientes con EPOC e hipoxemia.

Conclusiones

Los pacientes con EPOC de moderada a grave residentes en Bogotá (2.640 m) presentaron disminución de la capacidad para el ejercicio determinada principalmente por limitación ventilatoria. Las principales diferencias con la situación a nivel del mar son el aumento de la V_E en reposo, el mayor descenso de la CI en ejercicio y la hipoxemia grave en reposo y principalmente en ejercicio pico ($49,9 \pm 9,9$ mmHg). La correlación de

la PaO₂ pico con la capacidad de ejercicio (VO₂ y carga de trabajo pico), las variables ventilatorias (V_T y CI pico) y los síntomas (fatiga de los miembros inferiores) indican que estos niveles severos de hipoxemia contribuyen a la limitación de la tolerancia al ejercicio de estos pacientes.

BIBLIOGRAFÍA

- O'Donnell DE. Exercise limitation and clinical exercise testing in chronic obstructive pulmonary disease. En: Weisman IM, Zeballos R, editors. *Clinical exercise testing*. Basilea: Karger, 2002; p. 138-58.
- Nici L. Mechanisms and measures of exercise intolerance in chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Chest Med* 2000;2:693-704.
- Gallagher CG. Exercise limitation and clinical exercise testing in chronic obstructive pulmonary diseases. *Clin Chest Med* 1994;15:305-26.
- Agusti AGN, Cotes J, Wagner PD. Responses to exercise in lung disease. En: Roca J, Whipp BJ, editors. *Clinical exercise testing*. European Respiratory Monograph. ERS 1997;2:32-50.
- Acevedo LE, Solarte I. Gasimetría arterial en adultos sanos a nivel de Bogotá. *Acta Médica Colombiana* 1984;9:7-14.
- Roa J, De Arroyo S, Salcedo MC, Maldonado D. Gasimetría arterial a diferentes edades en Bogotá. *Acta Médica Colombiana* 1988;13(Supl):415A.
- Pierson DJ. Pathophysiology and clinical effects of chronic hypoxia. *Respir Care* 2000;45:39-51.
- MacNee W. Pathophysiology of cor pulmonale in chronic obstructive pulmonary disease. Part one. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;150:833-52.
- ATS. Standardization of spirometry: 1994 update. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;152:1107-36.
- American Thoracic Society. Single breath carbon monoxide diffusing capacity (transfer factor). *Am J Respir Crit Care Med* 1995;152:2185-98.
- Hansen JE, Sue DY, Wasserman K. Predicted values for clinical exercise testing. *Am Rev Respir Dis* 1984;129:S49-S55.
- Wasserman K, Hansen JE, Sue DY, Casabury R, Whipp BJ. Normal values. En: *Principles of exercise testing and interpretation*. 3rd ed. Philadelphia: Lippincott Williams Wilkins, 1999; p. 143-64.
- Roca J, Burgos F, Casan P, Ortega F, Puente-Maestu L, Toghres B. Normativa SEPAR. Pruebas de ejercicio cardiopulmonar. *Arch Bronconeumol* 2001;37:247-68.
- Zeballos R, Weisman IM. Behind the scenes of cardiopulmonary exercise testing. *Clin Chest Med* 1994;15:193-213.
- Borg GA. Psychophysical bases of perceived exertion. *Med Sci Sports Exerc* 1982;14:377-81.
- 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.
- Dolmage T, Goldstein R. Repeatability of inspiratory capacity during incremental exercise in patients with severe COPD. *Chest* 2002;121:708-14.
- Yan S, Kaminski D, Sliwinski P. Reliability of inspiratory capacity for estimating end-expiratory lung volume changes during exercise in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;156:55-9.
- Marín J, Carrizo S, Gascón M, Sánchez A, Gallego B, Celli B. 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.
- O'Donnell DE, D'Arsigny, Webb KA. Effects of hyperoxia on ventilatory limitation during exercise in advanced chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:892-8.
- Snider GL. Enhancement of exercise performance in COPD patients with hyperoxia. *Chest* 2002;122:1830-6.
- Díaz O, Villafranca H, Ghezzi H, Borzone G, Leiva A, Millic-Emili J, et al. Breathing pattern and gas exchange at peak exercise in COPD patients with and without flow limitation at rest. *Eur Respir J* 2001;17:1120-7.
- Milic-Emili J, Grunstein MM. Drive and timing components of ventilation. *Chest* 1976;70:131-3.
- Lind FG, Truive AB, Linborg BPO. Microcomputer-assisted online measurement of breathing pattern and occlusion pressure. *J Appl Physiol* 1984;56:235-9.
- Lederer DH, Altose MD, Kelsen SG, Cherniack NS. Comparison of occlusion pressure and ventilatory responses. *Thorax* 1977;32:212-20.
- Begin P, Grassino A. Inspiratory muscle dysfunction and chronic hypercapnia in chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1991;143:905-12.
- De Troyer A, Leeper JB, McKenzie DK, Gandevia SC. Neural drive to the diaphragm in patients with severe COPD. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;155:1335-40.
- Light RW, Mahutte CK, Brown SE. Etiology of carbon dioxide retention at rest and during exercise in chronic airflow obstruction. *Chest* 1988;94:61-7.
- O'Donnell DE, Lam M, Webb KA. Measurement of symptoms, lung hyperinflation and endurance during exercise in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;158:1557-65.
- O'Donnell DE, Revill SM, Weeb KA. Dynamic hyperinflation and exercise intolerance in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164:770-7.
- LoRusso TJ, Belman MJ, Elashoff JD. Prediction of maximal exercise capacity in obstructive and restrictive pulmonary disease. *Chest* 1993;104:1748-58.
- Montes de Oca M, Rassulo J, Celli B. Respiratory muscle and cardiopulmonary function during exercise in very severe COPD. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;154:1284-9.
- Light RW, Mintz WM, Linden GS, Brow SE. Hemodynamics of patients with severe chronic obstructive pulmonary disease during progressive upright exercise. *Am Rev Respir Dis* 1998;130:391-5.
- Mathay RA, Berger HJ, Davies RA, Loke J, Mahler DA, Gottschalk A, et al. Right and left ventricular exercise performance in chronic obstructive pulmonary disease: radionuclide assessment. *Ann Intern Med* 1980;93:234-9.
- Vizza CD, Lynch JP, Ochoa LL, Richardson G, Trulock EP. Right and left ventricular dysfunction in patients with severe pulmonary disease. *Chest* 1988;113:576-83.
- Agustí AG, Barbera JA, Roca J, Wagner PD, Guitart R, Rodríguez-Rasin R. Hypoxic pulmonary vasoconstriction and gas exchange during exercise in chronic obstructive pulmonary disease. *Chest* 1990;97:268-75.
- Bedu M, Giraldo H, Janicot H, Fellmann N, Coudert J. Interaction between cold and hypoxia on pulmonary circulation in COPD. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;153:1247-7.
- Wagner PD. Ventilation-perfusion matching during exercise. *Chest* 1992;101:192S-8S.
- Maltais F, Leblanc P, Simard C. Skeletal muscle adaptation to endurance training in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;154:442-7.
- American Thoracic Society/European Respiratory Society. 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(Suppl):1-40.
- Gosselink, Troosters T, Decramer M. Peripheral muscle weakness contributes to exercise limitation in COPD. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;153:976.
- Maltais F, LeBlanc P, Jobin J, Casabury R. Peripheral muscle dysfunction in chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Chest Med* 2000;21:665-77.