

EPOC: desde el nihilismo no justificado a un optimismo razonable

B. Celli

Pulmonary and Critical Care Department. St. Elizabeth's Medical Center. Tufts University School of Medicine. Boston, MA. USA.

Introducción

La mayoría de las grandes sociedades científicas han definido a la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) como una enfermedad caracterizada por una limitación al flujo aéreo mínimamente reversible¹⁻³. El reciente acuerdo internacional, conocido como Global Initiative for Lung Disease (GOLD), ha llevado a cabo una ampliación de este concepto, incluyendo que la limitación al flujo aéreo es generalmente progresiva y que se asocia con una respuesta inflamatoria anómala, secundaria a partículas y gases inhalados¹.

¿Por qué el nihilismo?

Si bien todas las definiciones tienen un alto grado de precisión, están llenas de connotaciones de aspecto negativo que inducen a una actitud nihilista en todos aquellos que están poco familiarizados con los grandes avances que se han hecho en el tratamiento de la EPOC. La proposición “negativa” que lleva implícita la definición de la enfermedad va unida a que, entre las causas de muerte, es la que más rápido incremento ha experimentado en los EE.UU. y será la tercera causa de muerte a escala mundial en el año 2020⁴. Esta conjunción representa una visión fatalista que promueve una actitud negativa hacia la EPOC. Especial relevancia tiene el hecho de que este concepto y esta actitud están muy lejos de ser reales. En la actualidad, disponemos de terapéuticas específicas que hacen de la EPOC una enfermedad tratable.

Cambio del paradigma: una analogía constructiva con la hipertensión

En este trabajo se realiza una revisión de las razones que deben llevar a cambiar esta actitud y a considerar la EPOC como una enfermedad con posibilidades de prevención y tratamiento. El avance en la investigación y la aplicación del conocimiento y la terapéutica disponible pueden no sólo prolongar la vida de estos enfermos sino también mejorar su calidad de vida.

Permítanos comenzar por la propia definición de la enfermedad y demostrar cómo hemos elegido aspectos fisiológicos de ésta para evaluar la eficacia de las medidas terapéuticas. La EPOC se define, desde el punto de vista de la espirometría, como una limitación al flujo aéreo que “no” revierte completamente. Esta limitación se demuestra con el volumen espiratorio forzado en el primer segundo (FEV₁), que no mejora de forma evidente tras la administración de un broncodilatador. De una manera contradictoria, hemos desarrollado muchos estudios intentando revertir lo que, por definición, “no” es completamente reversible. Con estas premisas, no sorprende que la carencia de una respuesta importante del FEV₁ a diferentes fármacos⁵⁻¹⁵ haya conducido a un nihilismo no justificado. Los mismos resultados pueden observarse de una forma completamente diferente si interpretamos la realidad usando un nuevo paradigma, y para ello queremos establecer una analogía con el diagnóstico y el tratamiento de la hipertensión, un área en la que se han conseguido avances muy significativos.

¿Cuál sería el tratamiento de la hipertensión si esta enfermedad se hubiese definido por una elevación de la presión sanguínea que no responde a la medicación antihipertensiva? Esta analogía se podría ampliar haciendo un análisis cuidadoso de cómo cardiólogos y nefrólogos han manejado el problema de la hipertensión. Aunque el objetivo primario de los estudios que valoran la respuesta terapéutica con antihipertensivos es reducir la presión sanguínea en enfermos hipertensos, el descenso alcanzado es más bien modesto. En una revisión de varios ensayos clínicos con medicamentos de este tipo, se puso de manifiesto que la caída media en la presión sistólica fue de 12-14 mmHg (9-10%) y en la presión diastólica de 5 mmHg (5%)¹⁶. Tanto en estos ensayos como en otros¹⁷ el cambio fue muy modesto y de una magnitud similar al cambio descrito en el FEV₁ en muchos ensayos clínicos realizados con broncodilatadores en enfermos con EPOC⁵⁻¹⁰.

Si tratáramos de convencer al conjunto de la comunidad médica y a los mismos enfermos de que, por sí solos, cambios en la presión arterial de esa magnitud son importantes, muy pocas personas aceptarían un tratamiento a largo plazo para la hipertensión. La aceptación de estos tratamientos continuados deriva de lo que realmente importa: la incidencia de muerte por enfermedad coronaria, los accidentes cerebrovasculares y la muerte por enfermedad vascular descendieron 34, 19 y 23%, respectiva-

Correspondencia: B. Celli
Pulmonary and Critical Care Department.
St. Elizabeth's Medical Center.
Tufts University School of Medicine.
Boston, MA. USA.

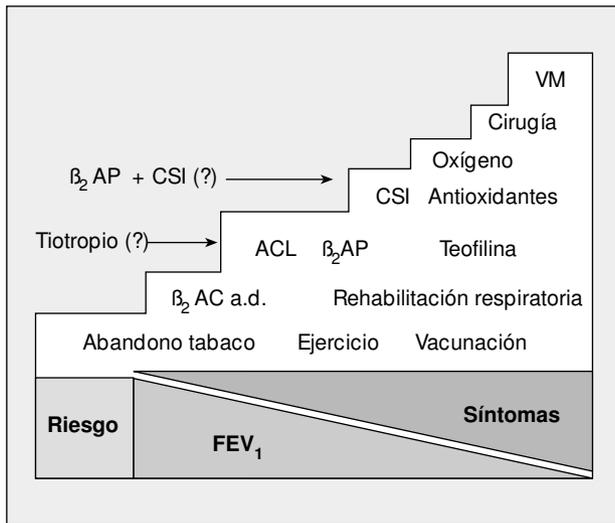


Fig. 1. Opciones terapéuticas en la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC); AC a.d.: acción corta a demanda; AP: acción prolongada; CSI: corticoides inhalados; VM: ventilación mecánica.

mente, en los enfermos que recibieron tratamiento cuando se comparan con el grupo control. Esto es lo que ha llevado al mundo médico a adoptar una actitud positiva frente al tratamiento de la hipertensión. En la actualidad, el ámbito de la EPOC está donde estaba el ámbito de la hipertensión no hace demasiado tiempo.

Ya es hora de cambiar nuestra visión de la EPOC: es el momento de un nuevo paradigma. La enfermedad puede definirse con un parámetro muy sencillo: la proporción FVE₁/FVC, medida con el espirómetro, de la misma manera que se define la hipertensión con el esfigmomanómetro. Exactamente igual que con la hipertensión, necesitamos examinar el efecto de la terapéutica no sólo sobre el grado de limitación al flujo aéreo, sino sobre resultados finales que se asemejen a aquellos que se afectan por la hipertensión. En el desarrollo de esta analogía, la disnea de esfuerzo sería el equivalente a la angina, la exacerbación se equipararía a la angina inestable, la insuficiencia respiratoria al fallo cardíaco o al edema pulmonar y la necesidad de ventilación mecánica sería similar al infarto de miocardio. En este nuevo paradigma la mortalidad debería ser un resultado susceptible de ser evaluado. En realidad, existen evidencias recientes que sugieren que la supervivencia de los enfermos con EPOC ha mejorado en las últimas dos décadas¹⁸.

La prueba del concepto

A lo largo de los últimos 10 años se han publicado varios ensayos clínicos con diferentes broncodilatadores y corticoides^{5-10,13-15} que han demostrado, de forma significativa, una disminución evidente de la disnea de esfuerzo en los enfermos que recibieron tratamiento frente a aquellos del grupo placebo, con mejorías del FEV₁ próximas a los cambios cuantitativos que habitualmente se señalan como positivos en los ensayos con terapéutica antihipertensiva. Es más, varios de estos ensayos clí-

nicos han demostrado un descenso en el número de exacerbaciones y una disminución de los días de hospitalización debidos a las mismas^{6,7,9-13}. La EPOC es una enfermedad que, en múltiples ensayos aleatorizados, ha demostrado una fuerte evidencia en la mejoría de diversos parámetros. La administración de oxígeno prolonga la vida en enfermos con hipoxemia^{19,20} y el oxígeno suplementario en enfermos con menor grado de hipoxemia no sólo mejora su tolerancia al ejercicio sino que mejora su disnea²¹ y su patrón respiratorio²². La rehabilitación pulmonar, con entrenamiento al ejercicio, no solamente ha conseguido una mejoría de la disnea, sino también en la calidad de vida y de la utilización de los recursos sanitarios^{23,24}. Las evidencias que avalan el beneficio de la rehabilitación respiratoria son tan abrumadoras que esta medida constituye el patrón de referencia frente a nuevas terapéuticas, como la neumoplastia. La difusión que ha tenido la ventilación mecánica no invasora como primera línea terapéutica en enfermos con exacerbación de la EPOC, y que se presentan con un fallo respiratorio incipiente, está respaldada por ensayos clínicos aleatorizados y bien diseñados que documentan la mejoría no solamente en la tasa de intubaciones traqueales sino también en los días de estancia hospitalaria y, lo que es más importante, en la mortalidad²⁵⁻²⁷. En los enfermos con un fenotipo especial de enfermedad respiratoria, como enfisema no homogéneo e hiperinsuflación, la posibilidad de un beneficio temporal con la cirugía de reducción de volumen es una realidad²⁸. Finalmente, el progreso alcanzado en el trasplante pulmonar ha permitido a muchos enfermos alcanzar un modo de vida completamente activo, cuando estaban condenados a una muerte "miserable" en edades relativamente jóvenes.

Las opciones terapéuticas disponibles para los enfermos de EPOC se resumen en la figura 1. La llegada de nuevas terapéuticas tanto farmacológicas como no farmacológicas ampliará más el horizonte de estos enfermos, y resulta estimulante comprobar lo mucho que podemos hacer por nuestros enfermos y cómo la actitud nihilista carece de justificación.

EPOC: una enfermedad pulmonar con repercusiones sistémicas

En la actualidad, la gravedad de la enfermedad se valora simplemente con una medida fisiológica objetiva, el FEV₁¹⁻³. Sin embargo, la EPOC se asocia a un conjunto de manifestaciones locales y sistémicas que no están íntimamente relacionadas con la gravedad de la limitación del flujo aéreo; manifestaciones como el empeoramiento de la disnea¹⁻³, la reducción en la tolerancia al ejercicio²⁹, la hipertensión pulmonar³⁰, la debilidad muscular periférica²⁹ y la desnutrición³¹. Es más, varios estudios con grandes poblaciones han puesto de manifiesto que el FEV₁ no es el único determinante de la mortalidad de esta población³²⁻³⁴ y, recientemente, se han identificado otros factores de riesgo. Estos factores incluyen la presencia de hipoxemia o hipercapnia en enfermos clínicamente estables^{19,20}, el tiempo de marcha después de completar un programa de rehabilitación pulmonar³⁵ y un bajo índice de masa corporal^{31,35}.

Por consiguiente, clasificar la EPOC solamente por el FEV₁ limita nuestra capacidad para expresar de una forma global el grado de gravedad y no refleja las condiciones clínicas de la enfermedad ni su pronóstico final. Realmente, en el último acuerdo sobre la EPOC, la American Thoracic Society expresó la necesidad de un sistema de evaluación con diferentes apartados en el que, además del grado de incapacidad respiratoria, se incorporara la percepción y las consecuencias sistémicas de la enfermedad. En este acuerdo existe la sensación de que tal sistema de graduación podría ayudar a clasificar y medir los síntomas tan heterogéneos que refieren los sujetos con esta enfermedad tan común³.

Hay que concebir la EPOC como una enfermedad que, al menos, afecta a tres apartados: el respiratorio, el perceptivo y el sistémico, tal como se demuestra en la figura 2, cada apartado contiene parámetros validados que pueden ser cuantificados. Entre otras, las variables que se exponen en la figura 2 se han validado a lo largo del tiempo. El primer apartado, que se refiere al deterioro respiratorio, está adecuadamente valorado por el grado de limitación al flujo aéreo. A este respecto, los estadios propuestos por la ATS han demostrado su utilidad a la hora de definir grupos con diferentes grados de deterioro³⁷, frecuencia de agudizaciones³⁸, coste farmacéutico¹⁴ y mortalidad^{32,33}. El segundo apartado, la percepción, se valora por medio de la disnea^{39,40}, que es un factor predictivo independiente para evaluar la supervivencia en enfermos que han seguido un programa de rehabilitación respiratoria⁴¹ y el grado de disnea se correlaciona bien con los sistemas de puntuación que valoran el estado de salud⁴². El tercer apartado, que se refiere a las repercusiones sistémicas de la EPOC, puede evaluarse con pruebas de ejercicio tan sencillas como la prueba de la marcha de 6 min (PM6M); esta prueba tan simple ha demostrado ser la mejor prueba pronóstica para valorar la mortalidad en enfermos con EPOC después de la rehabilitación respiratoria³⁵ y tras la cirugía de reducción de volumen⁴³, así como en enfermos con miocardiopatía⁴⁴ y en aquellos con hipertensión pulmonar primaria⁴⁵. En la EPOC, a la hora de evaluar la supervivencia, el valor pronóstico de la PM6M es superior al del FEV₁ y cada 100 m de diferencia, la mortalidad se incrementa de forma proporcional⁴⁶. Además, la PM6M es un parámetro excelente para valorar la utilización de recursos sanitarios⁴⁷. Otra expresión de la afección sistémica es el índice de masa corporal (IMC). Varios estudios han puesto en evidencia una relación inversa entre el IMC (peso/talla²) y la supervivencia en la EPOC^{31,36}. Al contrario que los sujetos normales, la supervivencia en los enfermos con EPOC no evidencia una correlación lineal con el IMC más allá del punto de corte de 21. Un sistema de valoración multifactorial de la EPOC que incluya variables que puedan ser determinadas con facilidad resulta de gran utilidad para estratificar a los enfermos y puede ser muy útil para evaluar otros resultados, tales como la respuesta a fármacos, intervenciones sobre la nutrición, programas de rehabilitación o actitudes quirúrgicas.

Con frecuencia, en medicina se utilizan sistemas de estadificación que valoran múltiples variables: algunos, como el TNM (tamaño del tumor, afección linfática y

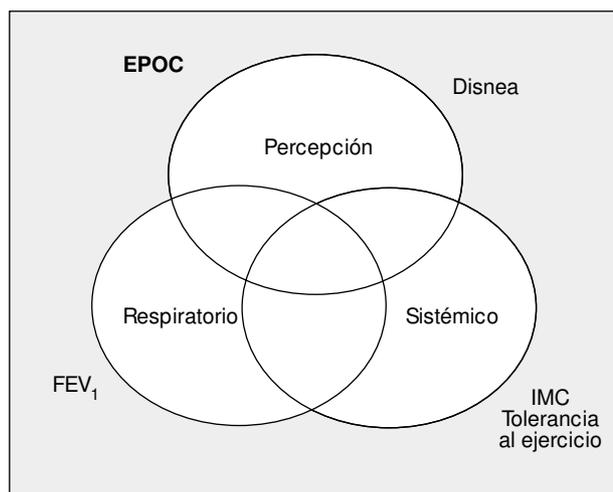


Fig. 2. Variables que influyen en la gravedad de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). IMC: índice de masa corporal.

presencia de metástasis), utilizado para la mayoría de los cánceres de órganos sólidos, describen la extensión de la enfermedad y, por tanto, su pronóstico. Esta estrategia, tan bien aceptada para catalogar a los enfermos con cáncer de pulmón, es compleja y en alguna forma costosa económicamente, pero los beneficios del TNM en la planificación terapéutica del cáncer de pulmón bien merece su coste. Dada la magnitud de la EPOC como problema sanitario, el mal pronóstico de la forma grave de la enfermedad y su cronicidad, promocionar un sistema multifactorial de evaluación no sólo es altamente deseable sino que sería muy útil.

Resumen y conclusión

En resumen, la EPOC se ha asociado con una actitud nihilista; basándonos en la evidencia actual, esta actitud nihilista está totalmente injustificada. La enfermedad ha de ser vista bajo un nuevo paradigma. De tal forma que se acepte que la EPOC no es solamente una enfermedad pulmonar sino también una entidad con importantes repercusiones sistémicas que, además, pueden ser cuantificables. La EPOC no es solamente prevenible sino también tratable. Los trabajadores sanitarios deben familiarizarse con las diferentes formas de tratamiento, complementarias entre sí, e individualizar terapias que se ajusten a la situación particular de cada enfermo. El futuro de estos pacientes será brillante cuando su patogenia, así como sus manifestaciones clínicas y fenotipo, sea clarificada y con el advenimiento de terapéuticas nuevas y más efectivas que harán declinar la contribución de esta enfermedad a la precaria salud mundial.

BIBLIOGRAFÍA

1. Pawels R, Sonia Buist A, Calverley P, Jenkins C, Hurd S. 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. Siafakas NM, Vermeire P, Pride NB, Paoletti P, Gibson J, Howard P, et al, on behalf of the Task Force. Optimal assessment and management of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Eur Respir J* 1995;8:1398-420.
3. American Thoracic Society. Definitions, epidemiology, pathophysiology, diagnosis and staging. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;152:S78-83.
4. Murray CJL, Lopez AD. Mortality by cause for eight regions of the world: global burden of disease study. *Lancet* 1997;349:1269-76.
5. Anthonisen NR, Connett JE, Kiley JP, Altose M, Bailey W, Sonia Buist A, et al. Effect of smoking intervention and the use of an inhaled anticholinergic bronchodilator on the rate of decline of FEV₁: the Lung Health Study. *JAMA* 1994;272:1497-505.
6. Casaburi R, Mahler D, Jones P, Wanner A, SanPedro G, ZuWallack R, et al. A long term evaluation of once-daily inhaled tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2002;19:217-24.
7. Mahler D, Donohue J, Barbee R, Goldman M, Gross N, Wisniewski M, et al. Efficacy of salmeterol xinaofate in the treatment of COPD. *Chest* 1999;115:957-65.
8. Jones P, Bosh T. Quality of life changes in COPD patients treated with salmeterol. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;155:1283-9.
9. Vincken W, Van Noord J, Greefhorst A, Bantje T, Kesten S, Kordecki L, et al, on behalf of the Dutch/Belgian tiotropium study group. *Eur Respir J* 2002;19:209-16.
10. ZuWallack R, Mahler D, Reilly D, Church N, Emmet A, Rickard K, et al. Salmeterol plus theophylline combination therapy in the treatment of COPD. *Chest* 2001;119:1628-30.
11. Burge PS, Calverley PM, Jones PW, Spencer S, Anderson JA, Maslen TK. Randomised, double blind, placebo controlled study of fluticasone propionate in patients with moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease: the ISOLDE trial. *BMJ* 2000;320:1297-1303.
12. The Lung Health Study Research Group. Effect of inhaled triamcinolone on the decline in pulmonary function in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2000;343:1902-9.
13. Hay JG, Stone P, Carter J, Church S, Eyre-Brook A, Pearson MG, et al. Bronchodilator reversibility, exercise performance and breathlessness in stable chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 1992;5:659-64.
14. Friedman M, Serby C, Menjoge S, Wilson J, Hilleman D, Witek T. Pharmacoeconomic evaluation of a combination of ipratropium plus albuterol compared with ipratropium alone and albuterol alone in COPD. *Chest* 1999;115:635-41.
15. O'Donnell D, Lam M, Webb K. 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.
16. McMahon S, Rodgers A. The effects of blood pressure reduction in older patients: an overview of five randomized controlled trials in elderly hypertensives. *Clin Exper Hypertens* 1993;15:967-78.
17. Blood pressure lowering treatment trialists' collaboration. Effects of ACE inhibitors, calcium antagonists, and other blood-pressure-lowering drugs: results of prospectively designed overviews of randomized trials. *Lancet* 2000;356:1955-64.
18. Rennard S, Carrera M, Agusti A. Management of chronic obstructive pulmonary disease: are we going anywhere? *Eur Respir J* 2000;16:1035-40.
19. Nocturnal Oxygen Therapy Trial Group. Continuous or nocturnal oxygen therapy in hypoxemic chronic obstructive lung disease. *Ann Intern Med* 1980;93:391-8.
20. Medical Research Council Working Party. Long-term domiciliary oxygen therapy in chronic hypoxic cor pulmonale complicating chronic bronchitis and emphysema. *Lancet* 1981;1:681-6.
21. Dean NC, Brown JK, Himelman RB, Doherty JJ, Gold WM, Stulberg MS. Oxygen may improve dyspnea and endurance in patients with chronic obstructive pulmonary disease and only mild hypoxemia. *Am Rev Respir Dis* 1992;146:941-45.
22. Criner GJ, Celli BR. Ventilatory muscle recruitment in exercise with O₂ in obstructed patients with mild hypoxemia. *J Appl Physiol* 1987;63:195-200.
23. Ries A, Carlin B, Carrieri-Kohlman V, Casaburi R, Celli B, Emery C, et al. Pulmonary rehabilitation: joint ACCP/AACVPR evidence-based guidelines. *Chest* 1997;112:1363-96.
24. Griffith T, Burr M, Campbell I, Lewis-Jenkins V, Mullins, Shiels K, et al. Results at 1 year of outpatient multidisciplinary pulmonary rehabilitation: a randomised control trial. *Lancet* 2000;355:362.
25. Brochard L, Mancebo J, Wysocki M, Lofaso F, Conti G, Rauss A, et al. Noninvasive ventilation for acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 1995;333:817-22.
26. Bott J, Carroll MP, Conway JH, Keilty S, Ward E, Brown A, et al. Randomised controlled trial of nasal ventilation in acute ventilatory failure due to chronic obstructive airways disease. *Lancet* 1993;341:1555-7.
27. Kramer N, Meyer T, Meharg J, Cece R, Hill NS. Randomized prospective trial of non-invasive positive pressure ventilation in acute respiratory failure. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;151:1799-806.
28. Geddes D, Davis M, Koyama H, Hansel D, Pastorino V, Pepper J, et al. Effect of lung volume reduction surgery in patients with severe emphysema. *N Engl J Med* 2000;343:239-45.
29. Decramer M, Gosselink R, Troosters T, Verschuere M, Evers G. Muscle weakness is related to utilization of health care resources in COPD patients. *Eur Respir J* 1997;10:417-23.
30. France AJ, Prescott RJ, Biernacki W, Muir AL, MacNee W. Does right ventricular function predict survival in patients with chronic obstructive lung disease? *Thorax* 1988;43:621-6.
31. Schols AM, Slangen J, Volovics L, Wouters EF. Weight loss is a reversible factor in the prognosis of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157:1791-7.
32. Hodgkin JE. Prognosis in chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Chest Med* 1990;11:555-69.
33. Anthonisen NR, Wright E, Hodgkin JE, the IPPB trial group. Prognosis in chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1986;133:14-20.
34. Intermittent Positive Pressure Breathing Trial Group. Intermittent positive pressure breathing therapy of chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Intern Med* 1983;612-20.
35. Gerardi DA, Lovett L, Benoit-Connors ML, Reardon JZ, ZuWallack RL. Variables related to increased mortality following outpatient pulmonary rehabilitation. *Eur Respir J* 1996;9:431-5.
36. Landbo C, Prescott E, Lange P, Vestbo J, Almdal TP. Prognostic value of nutritional status in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160:1856-61.
37. Ferrer M, Alonso J, Morera J, Marrades R, Khalaf A, Aguero C, et al. Chronic obstructive pulmonary disease and health related quality of life. *Ann Int Med* 1997;127:1072-9.
38. Dewan N, Rafique S, Kanwar B, Satpathy H, Ryschon K, Tillotson G, et al. Acute exacerbation of COPD. Factors associated with poor treatment outcome. *Chest* 2000;117:662-71.
39. Sweet L, Zwillich CW. Dyspnea in the patient with chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Chest Med* 1990;11:417-45.
40. Mahler D, Wells C. Evaluation of clinical methods for rating dyspnea. *Chest* 1988;93:580-6.
41. Ries A, Kaplan R, Limberg T, Prewitt L. Effects of pulmonary rehabilitation on physiologic and psychosocial outcomes inpatients with COPD. *Ann Int Med* 1995;122:823-32.
42. Hajiro T, Nishimura K, Tsukino M, Ikeda A, Koyama H, Izumi T. Comparison of discriminative properties among disease-specific questionnaires for measuring health-related quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157:785-90.
43. Szekely L, Oelberg D, Wright C, Johnson D, Wain J, Trotman-Dickenson B, et al. Preoperative predictors of operative mortality in COPD patients undergoing bilateral lung volume reduction surgery. *Chest* 1997;111:550-8.
44. Sha M, Hasselblad V, Gheorgiadis M, Adams S, Swedberg K, Califf R, et al. Prognostic usefulness of the 6 minute walk in patients with advanced congestive heart failure secondary to ischemic and non-ischemic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2001;88:987-93.
45. Miyamoto S, Nagaya N, Satoh T, Kyotani S, Sakamaki F, Fujita M, et al. Clinical correlates and prognostic significance of 6 minute walk in patients with pulmonary hypertension. Comparison with cardiopulmonary exercise testing. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:487-92.
46. Pinto-Plata V, Girish M, Taylor J, Celli B. Natural decline in 6 minutes walking distance in COPD. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;158:A20.
47. Cote CG, Celli B. COPD patients the 6 minutes walking distance predicts health care resources utilization better than FEV₁, MRC dyspnea scale and arterial blood gases. *Eur Respir J* 1998;14:A383.