

## Gradiente alveolo-arterial de O<sub>2</sub> en la EPOC con hipercapnia

F. CARRIÓN VALERO, M. MARTÍNEZ FRANCÉS\*, M. PERPIÑÁ TORDERA\*, J.M<sup>a</sup>. PASCUAL IZUEL, J. MARÍN PARDO

*Servicios de Medicina Interna y Neumología. Hospital de Sagunto y CE. Hospital Clínico Universitario. \*Hospital Universitario La Fe. Valencia.*

### ALVEOLAR-ARTERIAL GRADIENT OF O<sub>2</sub> IN COPD WITH HYPERCAPNIA

#### RESUMEN

**Objetivo:** Analizar si el cálculo del gradiente alveolo arterial de O<sub>2</sub> (AaPO<sub>2</sub>) permite clasificar a los pacientes con hipercapnia de origen broncopulmonar y analizar como influye en el resultado la existencia de diferentes valores de cociente respiratorio (R).

**Método:** Estudiamos a 45 pacientes con enfermedad crónica de la vía aérea e hipercapnia, en situación estable. Calculamos la AaPO<sub>2</sub> (PAO<sub>2</sub>-PaO<sub>2</sub>) mediante las ecuaciones simplificada (PAO<sub>2</sub>=PIO<sub>2</sub>-PaCO<sub>2</sub>/R) y completa (PAO<sub>2</sub>= PIO<sub>2</sub>-PaCO<sub>2</sub> (FIO<sub>2</sub>+(1-FIO<sub>2</sub>)/R) para R entre 0,6-1,1. Se consideró que el paciente estaba bien clasificado cuando su AaPO<sub>2</sub> era superior al teórico (fórmula de Mellemaard).

**Resultados:** a) la AaPO<sub>2</sub> mediante la ecuación simplificada clasificó erróneamente al 20% de los sujetos (9/45), mientras que la fórmula completa, con R = 0,8, lo hizo adecuadamente en el 91% de los sujetos (41/45) y b) la modificación del valor R en el cálculo sólo permitió clasificar mejor a dos pacientes.

**Conclusiones:** El cálculo de la AaPO<sub>2</sub> mediante la fórmula completa y R=0,8 es la mejor forma de clasificar a los pacientes con EPOC e hipercapnia, por lo que recomendamos su utilización en la clínica diaria.

**PALABRAS CLAVE:** Gradiente alveolo arterial de O<sub>2</sub>. EPOC. Hipercapnia.

#### ABSTRACT

**Objective:** This study was conducted to assess whether or not calculation of the alveolar-arterial oxygen tension difference (AaPO<sub>2</sub>) from arterial blood gas measurements, breathing air, is useful to discriminate patients with hypercapnia associated with obstructive lung disease.

**Patients and methods:** The effect of different values for the respiratory exchange ratio (R) was also analyzed. We calculated the AaPO<sub>2</sub> in 45 patients with chronic airway obstruction and hypercapnia (PaCO<sub>2</sub> in 45 mmHg) and hemodynamic stability using the standard alveolar gas equation, PAO<sub>2</sub> = PIO<sub>2</sub> - PACO<sub>2</sub> [FIO<sub>2</sub> + (1-FIO<sub>2</sub>)/R], with R assumed to vary from 0.6 to 1.1 and the simplified alveolar gas equation, PAO<sub>2</sub> = PIO<sub>2</sub> - PACO<sub>2</sub>/R, with R assumed to be 0.8. It was considered that a patient was correctly classified when the calculated AaPO<sub>2</sub> was greater than predicted AaPO<sub>2</sub>.

**Results:** When the simplified alveolar gas equation was used, 9 (20%) of 45 patients were misclassified, whereas using the standard equation with R assumed to be 0.8, 41 (91%) of 45 patients were correctly classified. Modification of the value of R only allowed improving the classification of two further patients.

**Conclusions:** We conclude that calculation of the AaPO<sub>2</sub> using the standard equation and R = 0.8 can be used to classify hypercapnic COPD patients. This laboratory parameter is of sufficient discriminant value to be used for clinical purposes.

**KEY WORDS:** Alveolar-arterial oxygen gradient. Chronic obstructive pulmonary disease (COPD). Hypercapnia.

*Carrión Valero F, Martínez Francés M, Perpiñá Tordera M, Pascual Izuel JM, Marín Pardo J. Gradiente alveolo-arterial de O<sub>2</sub> en la EPOC con hipercapnia. An Med Interna (Madrid) 2001; 18: 117-120.*

#### INTRODUCCIÓN

Un intercambio gaseoso eficiente precisa que las unidades alveolares reciban una adecuada ventilación, así como una correcta perfusión sanguínea. En el pulmón normal, el equilibrio entre el gas alveolar y la sangre capilar pulmonar es casi perfecto y existe una pequeña diferencia alveolo arterial de O<sub>2</sub> (AaPO<sub>2</sub>), debido a la presencia del *shunt* anatómico provocado por los vasos de Tebesio y a las desigualdades en el equilibrio ventilación-perfusión (V/Q), que son consecuencia del efecto de la gravedad sobre la perfusión. En situaciones patológicas, la AaPO<sub>2</sub> puede verse incrementada y su cálculo ha

sido usado de forma común como un índice de intercambio gaseoso (1-3). En este sentido, cuando está aumentada refleja un desequilibrio en el balance V/Q, un defecto en la capacidad de difusión o la presencia de un *shunt* anatómico derecha-izquierda.

En presencia de hipoxemia causada por hipoventilación alveolar sin alteración parenquimatosa, el descenso de la PAO<sub>2</sub> se acompaña de una disminución paralela de la PaO<sub>2</sub>, por lo que la AaPO<sub>2</sub> no se altera. Por este motivo, su cálculo ha sido un medio tradicionalmente aceptado para diferenciar la hipercapnia causada por hipoventilación alveolar extrapulmonar, de aquella que tiene su origen en alteraciones del

*Trabajo aceptado:* 6 de septiembre de 2000

*Correspondencia:* Francisco Carrión Valero. Servicio de Neumología. Hospital Clínico Universitario. Avda. Blasco Ibáñez 17. 46010 Valencia.

intercambio gaseoso de causa parenquimatosa. Sin embargo, algunos autores (4) han puesto en duda esta tesis, llegando a la conclusión de que es precisamente en situaciones de hipercapnia cuando la AaPO<sub>2</sub> puede ser más difícil de interpretar. Estos autores observaron que la PaCO<sub>2</sub> y la AaPO<sub>2</sub> se correlacionaban de forma inversa, por lo que sería posible hallar un valor normal de ésta última en situaciones de hipercapnia severa. Por otra parte, en el cálculo de la AaPO<sub>2</sub> usando la ecuación del gas alveolar se suele asumir que el cociente respiratorio es 0,8 y que la PACO<sub>2</sub> es la misma que la PaCO<sub>2</sub>, porque el CO<sub>2</sub> es soluble en los tejidos y el plasma y su transporte a través de la membrana alveolo capilar es tan rápido que sucede un equilibrio virtual entre la tensión arterial y alveolar de CO<sub>2</sub> (5). Sin embargo, otros autores (6) han sugerido que puede haber una infraestimación de la AaPO<sub>2</sub> debido a la presencia de un cociente respiratorio variable y de un gradiente arterio alveolar de CO<sub>2</sub> significativo.

El objetivo de este trabajo ha sido estudiar si el cálculo de la AaPO<sub>2</sub> permite diferenciar correctamente el origen de la hipercapnia en sujetos con enfermedades broncopulmonares, y analizar cómo influye en el resultado la existencia de diferentes valores del cociente respiratorio (R).

## MATERIAL Y MÉTODOS

### PACIENTES

Se ha estudiado una serie de 45 sujetos con enfermedad crónica de la vía aérea (40 EPOC, 3 bronquiectasias y 2 asma crónica), que acudieron consecutivamente a control a una consulta ambulatoria de neumología en situación estable. A todos ellos se les realizó una gasometría arterial, seleccionando aquellos casos que presentaban hipercapnia (PaCO<sub>2</sub>>45 mmHg). En la serie inicial había 40 hombres y 5 mujeres con edad media 68,9 años (DE 7,8 años; límites 51-81).

El FEV1 y la FVC se midieron con un espirómetro marca Mijhardt (Vicatest-5 dry spirometer de Drager Hispania S.A., C/ Xandaló 5, 28034 Madrid), con el paciente sentado erecto, la nariz ocluida por unas pinzas y realizando siempre un mínimo de 3 maniobras satisfactorias de espiración forzada. Se seleccionó para el cálculo la maniobra que contenía la máxima suma de la capacidad vital forzada y el FEV1, siguiendo la normativa establecida por la SEPAR (7), y se informaron en condiciones BTPS (temperatura corporal, presión atmosférica y saturado de vapor de agua). Los resultados del FVC y FEV1 se expresan como porcentaje de los valores de referencia para adultos (8).

Las muestras de sangre arterial se recogieron tras punción de la arteria radial en el túnel carpiano previa anestesia de la piel, con el paciente en sedestación, en reposo y respirando aire ambiente a nivel del mar, y fueron analizados para la determinación de los gases sanguíneos con un aparato ABL-3 (Radiometer Copenhague), según la metodología recomendada por la SEPAR (9).

### CÁLCULOS

La AaPO<sub>2</sub> se calculó como la diferencia entre la PAO<sub>2</sub> y la PaO<sub>2</sub>, obteniéndose el valor de la PAO<sub>2</sub> ideal de dos formas diferentes:

1) mediante la ecuación completa del gas alveolar (9,10):

$$PAO_2 = PIO_2 - PACO_2 (FIO_2 + (1-FIO_2)/R)$$

donde PIO<sub>2</sub> es la presión parcial de oxígeno en el aire inspirado, FIO<sub>2</sub> es la fracción o concentración inspiratoria de oxígeno (0,21 en todos los casos) y R el cociente respiratorio. Asumimos que la PACO<sub>2</sub> (presión alveolar ideal de CO<sub>2</sub>) era la misma que la PaCO<sub>2</sub> y que la presión atmosférica era de 760 mm Hg. Cuando utilizamos esta ecuación, el cálculo se realizó en cada caso asignando a R distintos valores, desde 0,6 hasta 1,1.

2) mediante la ecuación simplificada (11):

$$PAO_2 = PIO_2 - PACO_2/R, \text{ asumiendo que R es igual a } 0,8.$$

Los resultados obtenidos con ambas ecuaciones se compararon con el valor de la AaPO<sub>2</sub> teórica para cada enfermo, que se calculó mediante la fórmula de Mellemaard (12):

$$AaPO_2 \text{ teórico} = 2,5 + (0,21 \times \text{edad en años}).$$

En esta muestra, en la que todos los pacientes presentaban alteraciones broncopulmonares, se estableció que el cálculo de la AaPO<sub>2</sub> era capaz de diferenciar el origen de la hipercapnia cuando su valor era superior al teórico en cada caso.

### ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Los resultados se presentan como media y desviación estándar de la media. La asociación entre la AaPO<sub>2</sub> y la PaCO<sub>2</sub> se estudió, para los distintos valores asignados a R, mediante el coeficiente de correlación de Pearson (r) (13), porque ambas variables presentaban una distribución normal (test de Kolmogorov-Smirnov), así como con la prueba no paramétrica correspondiente (coeficiente de Spearman, rs). Se estableció como nivel estadísticamente significativo un valor de  $p < 0,05$ .

### RESULTADOS

En la espirometría forzada 42 pacientes (93,3%) presentaron un patrón obstructivo, que fue de grado severo en 8 casos (17,7%), muy severo en 29 casos (64,4%) y moderado en 5 casos (11,1%) según la normativa SEPAR (7). El valor medio del FEV1 era 34% (DE 10%). Tres casos presentaron un patrón restrictivo y 19 enfermos recibían oxigenoterapia crónica domiciliaria.

Por definición de los criterios de inclusión, todos los pacientes presentaban hipercapnia. El valor medio de la PaCO<sub>2</sub> era 51 mm Hg (DE 5,5 mm Hg; límites 46-70).

El cálculo de la AaPO<sub>2</sub> mediante la ecuación completa del gas alveolar, asignando a R un valor de 0,8, dio como resultado que 41 de los 45 pacientes (91%) presentaron una AaPO<sub>2</sub> aumentada respecto de su valor teórico. Sin embargo, cuando el cálculo se realizó con la fórmula simplificada, 9 de los 45 pacientes (20%) presentaron un valor dentro de la normalidad.

En los casos en los que el AaPO<sub>2</sub> calculado mediante la ecuación completa había dado como resultado un valor dentro de la normalidad (igual o menor al teórico), asignamos distintos valores de R, entre 0,6 y 1,1, y sólo en dos sujetos más el

AaPO<sub>2</sub> fue superior al valor teórico. Uno de estos pacientes tenía una PaCO<sub>2</sub> de 49 mm Hg, mientras que el otro caso presentaba la hipercapnia más intensa de la muestra (PaCO<sub>2</sub> = 70 mmHg) y ambos presentaban una obstrucción de la vía aérea muy grave (FEV1%/FVC 29 y 19, respectivamente).

El análisis de la asociación entre la PaCO<sub>2</sub> y el AaPO<sub>2</sub> (calculado con la ecuación completa y asignando a R un valor de 0,8), mediante el coeficiente de correlación de Pearson (*r*), mostró una ausencia de relación (*r* = -0,01; *p* = 0,98), de forma que no correspondieron a los pacientes más hipercápnicos los errores en el cálculo del AaPO<sub>2</sub>. Entre los 4 pacientes con un AaPO<sub>2</sub> normal calculado mediante la ecuación completa, sólo se presentó un caso con hipercapnia por encima de 55 mm Hg, mientras que los otros tres mostraron una PaCO<sub>2</sub> que osciló entre 47 y 54 mm Hg. Además, tampoco se evidenció asociación entre estas variables mediante el coeficiente de Spearman (*rs* = 0,116; *p* = 0,449).

Por último, en la Tabla I se refleja el valor del coeficiente de Pearson entre el AaPO<sub>2</sub> y la PaCO<sub>2</sub>, para cada nivel de R asignado a la ecuación completa.

TABLA I

ASOCIACIÓN ENTRE AaPO<sub>2</sub> Y PaCO<sub>2</sub> PARA DIFERENTES VALORES ASIGNADOS AL COCIENTE RESPIRATORIO

R	r	p
0,6	-0,17	0,26 (ns)
0,7	-0,05	0,74 (ns)
0,8	-0,01	0,98 (ns)
0,9	0,05	0,73 (ns)
1	0,11	0,47 (ns)
1,1	0,17	0,27 (ns)

R: cociente respiratorio; r: coeficiente de Pearson; p: nivel de significación; ns: no significativo.

## DISCUSIÓN

En la asistencia clínica de los pacientes con enfermedades respiratorias crónicas que cursan con alteraciones gasométricas, como en el estudio que presentamos, resulta de utilidad calcular el gradiente alveolo arterial de O<sub>2</sub>, ya que permite una evaluación más completa e integrada de la alteración del intercambio pulmonar de gases (14,15). Sin embargo, en pacientes con patología aguda y anestesiados su adecuación es cuestionable, porque el valor cambia de forma independiente con los cambios en la FIO<sub>2</sub> o la SaO<sub>2</sub> y sólo es un reflejo fiable de las alteraciones en el *shunt* fisiológico cuando hay estabilidad cardiovascular, la FIO<sub>2</sub> es constante y la PaO<sub>2</sub> es mayor de 100 mmHg (10, 16-18).

La diferencia de la tensión de O<sub>2</sub> entre el aire alveolar ideal y la sangre arterial (AaPO<sub>2</sub>) es el medio generalmente aceptado para distinguir entre la hipoxemia causada por hipoventilación de la hipoxemia debida a otras alteraciones del intercambio gaseoso. En este sentido, la hipoventilación debería aumentar la PACO<sub>2</sub> y la PaCO<sub>2</sub>, y debería reducir la PAO<sub>2</sub> y la PaO<sub>2</sub>, pero la diferencia entre la PAO<sub>2</sub> ideal calculada utilizando la ecuación del aire alveolar y la medida de la PaO<sub>2</sub> no se modificaría. Sin embargo, las otras alteraciones en el intercambio de gases debe-

rían producir un aumento en la AaPO<sub>2</sub>. Por ello, el mayor uso clínico de la AaPO<sub>2</sub> ha sido detectar limitación en la difusión, *shunt* o alteración V/Q en presencia de hipercapnia, de manera que es un excelente indicador de la eficacia del parénquima pulmonar como intercambiador de O<sub>2</sub> y CO<sub>2</sub> (19). Así, cualquier enfermedad parenquimatosa pulmonar que modifique el intercambio de gases causará una elevación del AaPO<sub>2</sub>, tanto más importante cuanto más grave sea la afectación.

En este sentido, el valor del cálculo de la AaPO<sub>2</sub>, que tradicionalmente se ha considerado como un reflejo de las alteraciones de la relación ventilación- perfusión (19,20), ha sido puesto en duda en casos que presentan hipercapnia (4). Por un lado, se ha objetivado que el AaPO<sub>2</sub> y la PaCO<sub>2</sub> se correlacionaban de forma inversa, de tal forma que en sujetos con intensa hipercapnia el AaPO<sub>2</sub> podría presentarse falsamente dentro de la normalidad, mientras que la existencia de un gradiente arterio alveolar de CO<sub>2</sub> elevado en sujetos con enfermedad broncopulmonar, puede infraestimar el cálculo del AaPO<sub>2</sub>, al asumir que la PACO<sub>2</sub> es igual a la PaCO<sub>2</sub> (21,22). Asimismo, otra fuente posible de error es asumir en el cálculo que R es igual a 0,8, lo que no siempre sucede.

En la práctica clínica diaria no es infrecuente que se utilice la fórmula simplificada de la ecuación del gas alveolar para calcular el AaPO<sub>2</sub>, tendiendo en estos casos a la infraestimación de dicho parámetro, como sucedió en nuestro estudio. Nosotros hemos pretendido demostrar que, a pesar de estos posibles inconvenientes, el cálculo del AaPO<sub>2</sub> en pacientes con EPOC e hipercapnia crónica puede seguir siendo útil, bajo ciertas consideraciones, para determinar si la causa de la hipercapnia son los trastornos de la relación ventilación-perfusión o la presencia de hipoventilación alveolar de otro origen.

Lo primero que llama la atención es que, a pesar de la mínima diferencia de tiempo que supone realizar el cálculo con la ecuación completa respecto a la simplificada con una calculadora de bolsillo, conseguimos una mayor rentabilidad diagnóstica con la primera, ya que con ella se obtienen valores de AaPO<sub>2</sub> superiores a los teóricos en la mayor parte de la muestra (91%). En cambio, cuando usamos la ecuación simplificada encontramos valores dentro de la normalidad en el 20% de los casos. Por estas razones, parece razonable recomendar el uso de la ecuación completa en nuestra asistencia diaria, en contra de la práctica rutinaria (14).

En el estudio actual no se ha conseguido mejorar, de forma clínicamente trascendente, la capacidad de discriminación al cambiar el valor de R por otros diferentes de 0,8, cuando el AaPO<sub>2</sub> estaba dentro de la normalidad, ya que sólo dos pacientes pasaban a tener un AaPO<sub>2</sub> patológico, a pesar de que se ha descrito que puede haber un rango amplio de valores de R (21) y que cuando éste es mayor de 0,8, asumir ese valor da lugar a una infraestimación del AaPO<sub>2</sub>. Por esta razón, y considerando la dificultad técnica que supondría medir el cociente respiratorio en todos los casos (23), no parece necesaria su determinación en la asistencia habitual. Dicha práctica debe ser restringida al ámbito de la investigación y a casos puntuales, en los que sea de sumo interés valorar de forma exacta el intercambio gaseoso. En este sentido, para medir el cociente respiratorio es preciso determinar el  $\dot{V}O_2$  y el  $\dot{V}CO_2$ , a partir de la concentración inspiratoria y espiratoria de O<sub>2</sub> y CO<sub>2</sub> y de la ventilación minuto (24, 25).

En definitiva, aunque en nuestro estudio no se ha evidenciado una relación inversa ni de otro tipo entre el valor de la

$\text{PaCO}_2$  y el  $\text{AaPO}_2$ , de tal forma que no son los pacientes más hipercápnicos los que presentan un  $\text{AaPO}_2$  más cercano a la normalidad, podemos concluir que:

1. En el paciente EPOC con hipercapnia, la  $\text{AaPO}_2$  puede ser normal, lo cual puede llevar a una interpretación clínica errónea,
2. Ello es especialmente cierto si la  $\text{AaPO}_2$  se calcula con la fórmula simplificada,

3. Por contra, si la  $\text{AaPO}_2$  se calcula con la fórmula completa, permite discriminar con suficiente fiabilidad clínica entre la hipoxemia de origen parenquimatoso de la de origen extrapulmonar (hipoventilación) y

4. La medida directa del cociente respiratorio no mejoraría de forma clínicamente significativa la capacidad de discriminación de la  $\text{AaPO}_2$ .

## Bibliografía

1. Kanber GJ, King FW, Eshchar YR, Sharp JT. The alveolar-arterial oxygen gradient in young and elderly men during air and oxygen breathing. *Am Rev Respir Dis* 1968; 97: 376-81.
2. Fenn WO, Rahn H, Otis AB. A theoretical study of the alveolar air at altitude. *Am J Physiol* 1946; 146: 637-53.
3. Maya Martínez M, Carrión Valero F, Díaz López J, Marín Pardo J. Presión barométrica y cociente respiratorio en el cálculo del gradiente alveolo arterial de  $\text{O}_2$ . *An Med Interna (Madrid)* 2000; 17: 243-6.
4. Gray BA, Blalock JM. Interpretation of the alveolar-arterial oxygen difference in patients with hypercapnia. *Am Rev Respir Dis* 1991; 143: 4-8.
5. Miller WF, Scacci R, Gast LR. Laboratory evaluation of pulmonary function. Philadelphia: JB Lippincott Co 1987; 368-9.
6. Agustí AGN. Función pulmonar aplicada. Puntos clave. Barcelona: Mosby/Doyma 1995; 49-51.
7. Sanchis Aldás J, Casán Clara P, Castillo Gómez J, González Mangado N, Palenciano Ballesteros L, Roca Torrent J. Normativa para la espirometría forzada. Barcelona: Doyma 1985.
8. Standardized lung function testing. Report working party "Standardization of lung function test". *Bull Eur Physiopath Res* 1983; 19: 22-7.
9. Rodríguez Roisín R, Agustí García-Navarro A, Burgos Rincón F, Casán Clara P, Perpiñá Tordera M, Sánchez Agudo L, Sobradillo Peña V. Normativa sobre gasometría arterial. Barcelona: Doyma 1987.
10. Shapiro BA, Harrison, Cane, Templin. Manejo clínico de los gases sanguíneos, 4ª ed. Buenos Aires: Panamericana 1996; 150-2.
11. Nunn JF. Fisiología respiratoria aplicada. Barcelona: Salvat 1980; 345-52.
12. Mellemaard K. The alveolar-arterial oxygen difference: its size and components in normal man. *Acta Physiol Scand* 1966; 67: 10-20.
13. Armitage P, Berry G. Estadística para la investigación biomédica. Barcelona: Doyma 1992; 164-86.
14. Rodríguez Roisín R. Posible error de cálculo del gradiente alveolo-capilar de  $\text{O}_2$ . *Arch Bronconeumol* 1993; 29: 51-2.
15. West JB. Fisiopatología pulmonar. Conceptos fundamentales, 2ª ed. Buenos Aires: Panamericana 1982; 25-43.
16. Stein PD, Goldhaber SZ, Henry JW. Alveolar-arterial oxygen gradient in the assessment of acute pulmonary embolism. *Chest* 1995; 107: 139-43.
17. McFarlane MJ, Imperiale TF. Use of the alveolar-arterial oxygen gradient in the diagnosis of pulmonary embolism. *Am J Med* 1994; 96: 57-62.
18. Peris LV, Boix JH, Salom JV, Valentin V, García D, Arnau A. Clinical use of the arterial/alveolar oxygen tension ratio. *Crit Care Med* 1983; 11: 888-91.
19. Wagner PD. Ventilation, pulmonary blood flow, and ventilation-perfusion relationships. En: Fishman AP, ed. Fishman's. Pulmonary diseases and disorders, 3ª ed. New York: McGraw-Hill 1998; 177-92.
20. Skorodin MS. Respiratory diseases and A-a gradient measurement. *JAMA* 1984; 252:1344.
21. Úbeda Martínez E, Álvarez-Sala Walther JL, Valle Martín M. El influjo del gradiente arterio-alveolar de anhídrido carbónico y del valor real del intercambio gaseoso respiratorio en el cálculo del gradiente alveolo-arterial de oxígeno. *Rev Clín Esp* 1994; 194: 98-103.
22. Shapiro BA, Harrison, Cane, Templin. Manejo clínico de los gases sanguíneos, 4ª ed. Buenos Aires: Panamericana 1996; 157.
23. Zeballos RJ, Weisman MI. Behind the scenes of cardiopulmonary exercise testing. *Clin Chest Med* 1994; 15: 193-213.
24. Clausen JL. Pulmonary function testing guidelines and controversies. New York: Academic Press 1982.
25. Hansen JE. Exercise instruments, schemes, and protocols for evaluating the dyspneic patient. *Am Rev Respir Dis* 1984; 129: 25-27.