

Reproducibilidad mecánica y metabólica de la prueba de resistencia de los músculos espiratorios con cargas umbrales incrementales

A. Ferrer, M. Orozco-Levi, J. Gea, R. Méndez, A.L. Ramírez y J.M. Broquetas*

Servei de Pneumologia. Hospital del Mar. Unitat de Recerca Respiratoria i Ambiental. Institut Municipal d'Investigació Mèdica. Universitat Pompeu Fabra. Barcelona.

ANTECEDENTES: El estudio de la resistencia de los músculos respiratorios se ha centrado básicamente en los músculos inspiratorios. Recientemente, se ha descrito un nuevo método para cuantificar la resistencia a la fatiga de los músculos espiratorios mediante cargas umbrales espiratorias incrementales generadas mediante una válvula de émbolo carga-do con pesos.

OBJETIVOS: Evaluar las características mecánicas de la válvula y la reproducibilidad del método tanto desde el punto de vista mecánico como metabólico.

MÉTODOS: Cuatro sujetos sanos no entrenados realizaron en 3 días no consecutivos una prueba incremental con cargas umbrales espiratorias (50 g cada 2 min) hasta que no pudieron abrir la válvula. En cada día se registró de forma continua la presión en la boca, y en los primeros 2 días también el consumo de oxígeno ($\dot{V}O_2$).

RESULTADOS: Las presiones de apertura y cierre de la válvula fueron idénticas e independientes del flujo espiratorio, con una relación carga-presión lineal (4 cmH₂O por cada 10 g de peso). La carga máxima tolerada (CMT) en las 3 pruebas fue estable en dos de los sujetos, y los dos restantes llegaron al valor máximo en la segunda y tercera prueba, respectivamente. Durante la CMT de la tercera prueba, la presión media y pico en la boca (expresada como porcentaje de la presión espiratoria máxima [PEM]) fue de 49 ± 4 y $71 \pm 4\%$, respectivamente, y el índice tensión-tiempo espiratorio medido en la boca ($[P_{\text{media boca}}/PEM] \times [T_E/T_{\text{tot}}]$) fue de $0,25 \pm 0,02$ (T_E : tiempo espiratorio; T_{tot} : tiempo total). En la primera y segunda pruebas se midió también el consumo de oxígeno de los músculos que fueron reclutados, básicamente los músculos espiratorios ($\dot{V}O_{2\text{resp max}}$), que en la última prueba fue de 213 ± 65 mlO₂/min ($2,9 \pm 1,1$ mlO₂/kg/min). El coeficiente de variación intraindividual de los parámetros mecánicos osciló entre el 6,3 y el 19,5%, y el de los parámetros metabólicos entre el 14 y el 21%.

CONCLUSIONES: La prueba de resistencia espiratoria utilizando una válvula de tipo umbral permite cuantificar la

reserva y metabolismo musculares ante cargas espiratorias incrementales. La válvula propuesta presenta unas características mecánicas adecuadas a dicho objetivo y la reproducibilidad de la prueba es aceptable, aunque la determinación precisa de la CMT puede requerir hasta 3 pruebas.

Palabras clave: Músculos respiratorios. Resistencia. Válvula espiratoria umbral. Consumo de oxígeno de los músculos respiratorios.

(Arch Bronconeumol 2000; 36: 303-312)

Mechanical and metabolic reproducibility of the expiratory muscle endurance test using incremental threshold loading

BACKGROUND: The study of respiratory muscle endurance has mainly focused on inspiratory muscles. A new method to measure expiratory muscle endurance, through incremental threshold loading using a weighted plunger valve, has recently been described.

OBJECTIVES: To evaluate the mechanical features of the plunger valve and the reproducibility of the method from the standpoint of both mechanics and metabolism.

METHODS: Four untrained healthy subjects performed an incremental test with expiratory threshold loading (50 g every 2 min) on each of three non-consecutive days; each test continued until the subject could no longer open the valve. Mouth pressure was recorded continuously during each test; on the first two test days, oxygen consumption ($\dot{V}O_2$) was also measured.

RESULTS: Opening and closing pressures were the same and were independent of expiratory flow, with a linear load-pressure relationship (4 cmH₂O) for every 10 g of weight). The maximal tolerated load (MTL) in the three tests was stable for two of the subjects, whereas the maximal load was reached by the other two subjects in the second and third tests, respectively. When MTL was reached in the third test, mean and peak mouth pressures (the latter expressed as percent of maximal expiratory pressure [MEP]) were $49 \pm 4\%$ and $71 \pm 4\%$, respectively; the expiratory tension-time index measured at the mouth ($[P_{\text{MEAN mouth}}/MEP] \times [T_E/T_{\text{tot}}]$) was 0.25 ± 0.02 (T_E : expiratory time; T_{tot} : total time). In the first and second tests, we also measured oxygen

*El Dr. A. Ferrer fue becario posdoctoral (beca de ampliación de estudios del FIS (98/5088). Estudio subvencionado en parte por las becas BIOMED PL-963406, ASTRA-BIOMED y SIBEL.

Correspondencia: Dr. A. Ferrer.
Unitat de Pneumologia. Hospital de Sabadell. Corporació Sanitària Parc Taulí. Parc Taulí, s/n. 08208 Sabadell. Barcelona.
Correo electrónico: aferrer@cspt.es

Recibido: 27-8-1999; aceptado para su publicación: 28-2-1999.

consumption of the recruited muscles, which were mainly the expiratory muscles ($VO_{2\text{respmax}}$); consumption in the last test was 213 ± 65 ml O_2 /min (2.9 ± 1.1 ml O_2 /kg/min). The intraindividual coefficient of variation ranged from 6.3% to 19.5% for the mechanical parameters and from 14% to 21% for the metabolic ones.

Conclusions: The expiratory endurance test using a threshold valve allows quantification of muscle and metabolic reserve under incremental expiratory loads. The valve has appropriate mechanical characteristics for this purpose and reproducibility is acceptable, although the precise determination of the may require up to three tests.

Key words: Respiratory muscles: endurance, oxygen consumption. Expiratory threshold valve.

Introducción

El estudio funcional de los músculos respiratorios (MR) es útil para evaluar diversas enfermedades donde disminuye su capacidad para generar presión o donde por sobrecarga mecánica se precisan presiones elevadas para ventilar los pulmones. Al igual que otros músculos esqueléticos, su función se puede estudiar en términos de fuerza¹ y resistencia a la fatiga², pero así como existen métodos sencillos para medir la fuerza, la resistencia es más difícil de cuantificar. Para evaluar la fuerza se suelen medir en la boca la presión inspiratoria y espiratoria máximas (PIM y PEM)³, que a pesar de ser la prueba más clásica, es la más útil y sencilla. Otro método sencillo es medir la presión en las fosas nasales durante una maniobra de inhalación forzada (*sniff*)⁴. Para diferenciar la fuerza del diafragma de la de los otros MR se debe utilizar una sonda gástrica y otra esofágica para medir la diferencia entre ambas (presión transdiafragmática), con lo que se pueden realizar maniobras inspiratorias máximas tanto voluntarias (Müller⁵, *sniff*⁶) como por estimulación del nervio frénico mediante estímulos eléctricos⁷ o magnéticos⁸.

La resistencia de los músculos inspiratorios (MI) se suele evaluar haciendo respirar al sujeto a través de una válvula de dos vías, a la que en el circuito inspiratorio se acopla una válvula que obliga a incrementar progresivamente la presión para iniciar y mantener la inspiración (presión umbral). Generalmente, se utiliza una válvula de tipo umbral similar a la descrita originalmente por Nickerson y Keens⁹, que funciona mediante un émbolo cargado con pesos para aumentar la presión de apertura. La prueba con carga incremental progresiva diseñada por Martyn et al¹⁰ es quizá la más utilizada y en ella se empieza con una carga pequeña que se aumenta cada 2 min hasta que el sujeto no puede vencer el peso de la válvula. La presión en la boca durante la carga máxima tolerada (CMT)¹⁰⁻¹² se ha utilizado como parámetro para definir la capacidad máxima de resistencia de los MI. El coste metabólico de ese esfuerzo inspiratorio máximo¹² se ha evaluado midiendo el consumo de oxígeno de los músculos reclutados durante la prueba. Ese consumo de oxígeno de los MR ($VO_{2\text{resp}}$) se estima a partir de la diferencia entre el consumo de oxígeno (VO_2) basal y tras la sobrecarga ventilatoria^{13,14}.

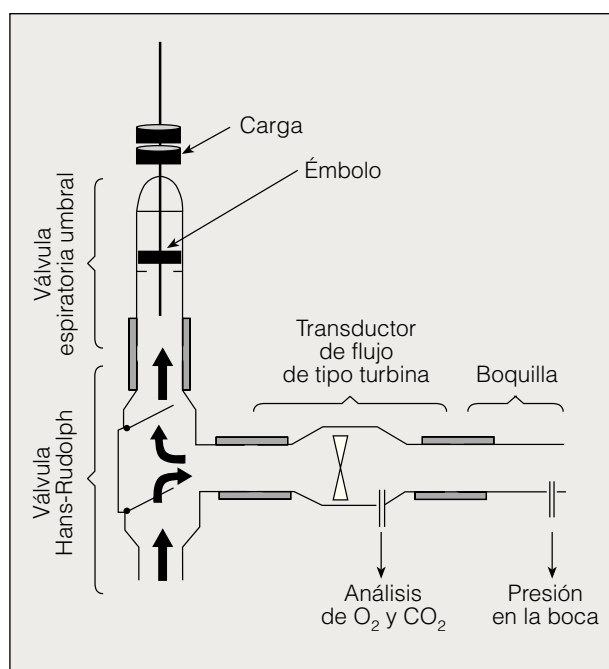


Fig. 1. Esquema de la válvula espiratoria de tipo umbral acoplada al montaje para medir el consumo de O_2 y la producción de CO_2 .

A diferencia de los MI, la resistencia de los músculos espiratorios (ME) prácticamente no ha sido estudiada. En los pocos estudios realizados se ha evaluado cuantificando la disminución de la PEM después de distintos tipos de esfuerzos espiratorios frente a cargas resistivas¹⁵⁻¹⁹. Recientemente, Orozco-Levi et al^{20,21} han presentado una válvula espiratoria de tipo umbral que funciona mediante un sistema de émbolo cargado con pesos y que puede utilizarse para realizar una prueba con cargas espiratorias incrementales similar a la diseñada por Martyn et al¹⁰ para las cargas inspiratorias.

El objetivo del presente estudio ha sido evaluar el comportamiento mecánico de esa válvula espiratoria y valorar la aplicabilidad y reproducibilidad de la técnica para la medición tanto de la resistencia ante el fracaso mecánico de los ME como del consumo de oxígeno que requiere ese esfuerzo espiratorio máximo.

Métodos

Válvula espiratoria

El sistema de carga umbral espiratoria (fig. 1) estaba formado por una válvula de forma cilíndrica colocada en posición vertical y conectada por su extremo inferior al orificio espiratorio de una válvula de dos vías (modelo 2700, Hans Rudolph, Kansas City, EE.UU.) cuyas membranas flexibles se reforzaron con una superficie rígida que evitaba protrusiones y fugas de aire cuando la presión del sistema era elevada. El diámetro interno de la válvula era de 18 mm y su espacio muerto de 75 cm³. En el extremo superior estaba apoyado un tapón o émbolo que ocluía el paso del aire y sobre el cual se podían apilar pesos externos bien alineados sobre su eje vertical mediante una guía perpendicular al tapón. El sistema mantenía su alineación vertical mediante fijación a un soporte rígido.

Comportamiento mecánico de la válvula

Se realizaron pruebas de simulación con jeringa para disponer de un intervalo de presiones y flujos más amplio del que podría obtenerse con personas. El orificio del circuito común de la válvula de Hans Rudolph se conectó a un neumotacógrafo (Screenmate Medgv3, Jaeger, Würzburg, Alemania) y éste a una jeringa de calibración de 2 l. La presión en la salida de la jeringa (P) y la señal del neumotacógrafo se registraron con un polígrafo digital (Biopac MP100, Biopac Systems Inc., CA, EE.UU.) a una frecuencia de muestreo de 1.000 Hz para detectar con precisión el momento de inicio y cese del flujo aéreo. Se realizaron diversas maniobras espiratorias con la jeringa, empezando con carga nula y posteriormente con incrementos de 25 g hasta llegar a 475 g. El tiempo de vaciado de la jeringa fue de $1,8 \pm 0,5$ s (flujo medio medido: $0,97 \pm 0,24$ l/s). A cada carga se midió la presión de apertura (P_{aper}) o presión a la que se inicia el flujo, la presión pico (P_{pico}), la presión media (P_{media}), la presión media durante el período en que existe flujo ($P_{\text{media, flujo}}$), y la presión de cierre (P_{cierra}), definida P como la que el flujo se hace igual a cero (fig. 2a).

Para evaluar el grado de dependencia de la presión en la boca respecto al flujo aéreo espiratorio se escogieron 4 cargas representativas de las utilizables habitualmente en seres humanos (50, 100, 200 y 300 g) y se registró la P generando un intervalo de flujos muy amplios (se realizaron emboladas rápidas y lentas, y posteriormente se calculó el flujo medio).

Prueba incremental con cargas espiratorias en sujetos sanos

Se realizaron 3 pruebas en días distintos a 4 varones sanos que no habían realizado anteriormente la prueba. La estructura del circuito fue similar a la anterior, pero en lugar de la jeringa había una boquilla por donde respiraban los sujetos. En las dos primeras pruebas, en lugar del neumotacógrafo se colocó un transductor de volumen de tipo turbina perteneciente a un equipo metabólico para la medición del consumo de oxígeno ($\dot{V}O_2$) y producción de anhídrido carbónico ($\dot{V}CO_2$) respiración a respiración (OxyconAlpha, Jaeger, Würzburg, Alemania). Este equipo posee un orificio por donde se aspiran muestras de aire espirado para analizar el O_2 y el CO_2 , pero no podía conectarse al polígrafo digital antes mencionado, por lo que para poder estudiar las relaciones flujo-presión, en la tercera prueba se sustituyó por un neumotacógrafo. La presión en boca (P) se registró de forma continua durante las 3 pruebas con una frecuencia de muestreo de 100 Hz. Uno de los principales problemas con nuestros sujetos sanos fue el control de las fugas de aire por la boca a cargas elevadas. La mejor solución que pudimos encontrar fue acoplar una boquilla de tipo submarinista por dentro de una máscara facial de las que se utilizan para las pruebas de esfuerzo (fig. 2). Esta máscara se acoplaba con arneses a la cara del individuo, al que además se le sujetaban las mejillas con las manos de uno de los exploradores para evitar las fugas de aire y la participación de los músculos buccinadores. Tras conseguir la estabilidad del patrón ventilatorio y del $\dot{V}O_2$ y $\dot{V}CO_2$ respirando a través del sistema pero sin cargas, se añadieron pesos de 50 g a intervalos de 2 min hasta que el individuo era incapaz de abrir la válvula o afirmaba que no podía más a pesar de estimulación verbal intensa. Durante toda la prueba, el patrón respiratorio fue dejado a la elección del sujeto sin imponerle ni sugerirle ningún patrón o estrategia. La mayor carga que el individuo pudo tolerar durante 60 s o más se consideró la CMT. En 4 maniobras correctas y representativas de la CMT se midió la presión en la boca (tanto la P_{media} como la P_{pico}), el tiempo espiratorio (T_E) y el tiempo total (T_{tot}), determinándose la media de las 4 mediciones. Se calculó el ciclo de trabajo espiratorio (T_E/T_{tot}) y un índice de significado similar al índice tensión-tiempo del diafragma (TTdi) desarrolla-

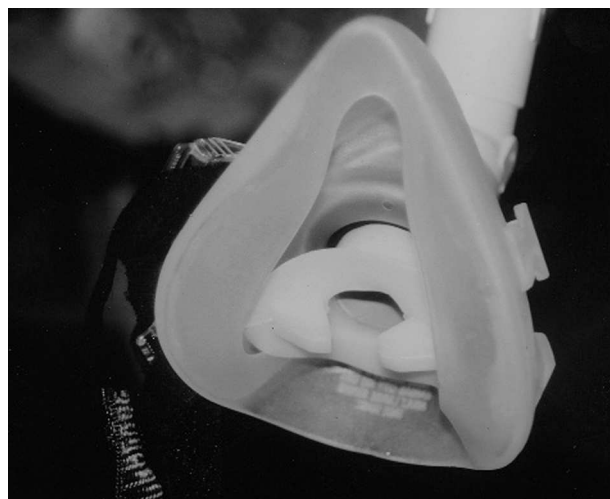


Fig. 2. Esquema del sistema para evitar fugas durante la prueba. Los sujetos respiraban a través de una boquilla de tipo "submarinista" acoplada por dentro de una máscara facial. La máscara se sujetaba a la cara mediante arneses.

do por Bellemare y Grassino²² para estudiar las condiciones mecánicas que conducen a la fatiga de los músculos inspiratorios. Ese índice (v. apartado discusión) lo hemos denominado índice tensión-tiempo espiratorio en la boca ($TT_{\text{esp-bo}}$) y corresponde al producto del cociente entre presión media en la boca y PEM por el ciclo de trabajo espiratorio, es decir: ($P_{\text{media}}/PEM \times (T_E/T_{\text{tot}})$).

Se consideró como $\dot{V}O_2$ y $\dot{V}CO_2$ máximo la media de 2-3 determinaciones a CMT. El consumo máximo de oxígeno de los músculos respiratorios ($\dot{V}O_{2\text{resp}}$) se calculó como la diferencia entre el consumo máximo y el basal^{12,23}. Los resultados ($\text{ml}O_2[\text{STPD}]/\text{min}$) se expresan en valores absolutos y por kilo de peso corporal, así como por litro de incremento de ventilación ($l[\text{BTPS}]/\text{min}$).

Antes de realizar la prueba de resistencia, se midió la PIM y la PEM a todos los sujetos desde el volumen residual y la capacidad pulmonar total, respectivamente, según las normas recomendadas²⁴ y utilizando el polígrafo digital indicado anteriormente. Los sujetos respiraron con pinzas nasales utilizando una boquilla de tipo "submarinista" conectada a una pieza ocluyente dotada de un orificio de 1 mm de diámetro para mantener la glotis abierta. Los resultados se expresan en cmH_2O y como porcentaje del valor de referencia²⁵.

Análisis estadístico

Los resultados se expresan como media \pm desviación estándar. El grado de asociación entre variables continuas se valoró mediante correlación lineal (Pearson). Las variables que fueron medidas en 2 o 3 días distintos fueron comparadas mediante la prueba de Friedman, y para describir su variabilidad intraindividual (dentro de un mismo individuo) se utilizó el coeficiente de variación ($[\text{desviación estándar}/\text{media}] \times 100$).

Resultados

Comportamiento mecánico de la válvula

La morfología del trazado presión-tiempo fue similar en el registro obtenido con jeringa y con personas (fig. 3). Cuando se alcanza la P_{aper} y se establece el flujo, la presión sube inercialmente hasta la P_{pico} y baja hasta un va-

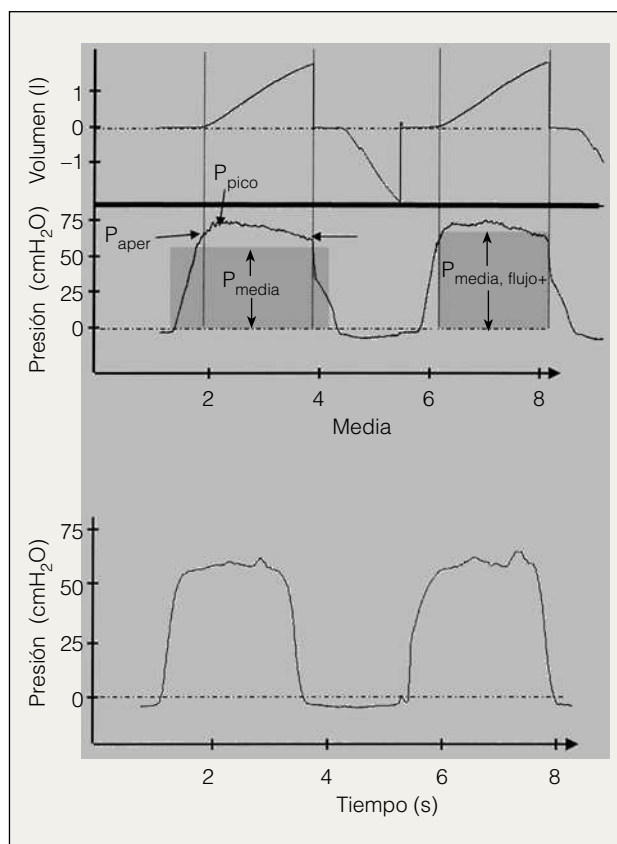


Fig. 3. Morfología del registro de presión. a) Registro obtenido mediante prueba con jeringa de 2 l con carga de 150 g. Arriba: registro presión-tiempo. Abajo: registro flujo-tiempo. b) Registro presión-tiempo obtenido en uno de los individuos con la misma carga de 150 g.

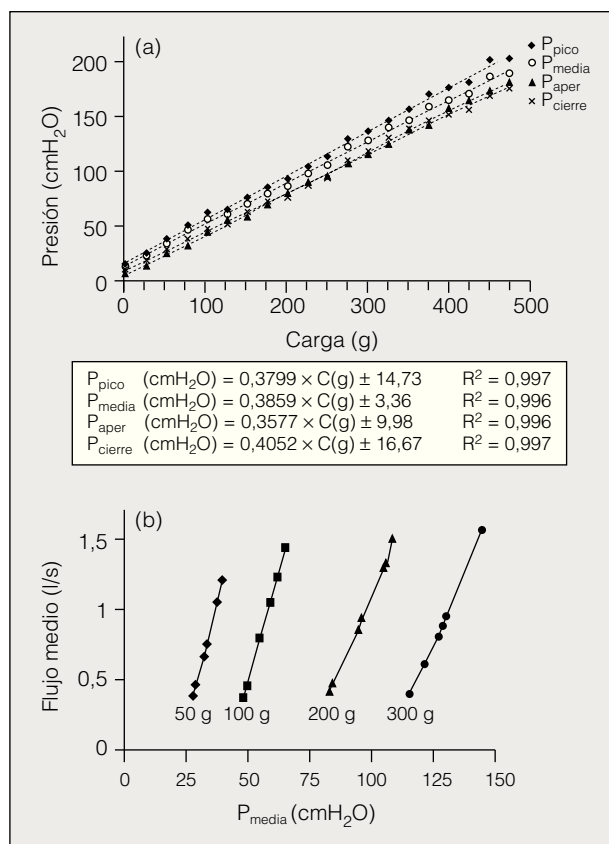


Fig. 4. Relaciones carga (C)-presión (P). a) Correlación entre la carga del émbolo y la presión (P_{aper}, P_{pico}, P_{media} y P_{cierre}). Los diferentes puntos individuales son la media de 4-5 maniobras a cada carga. b) Relación entre el flujo medio espiratorio y la presión media (P_{media}) para 4 pesos distintos sobre el émbolo (50 g, 100 g, 200 g y 300 g).

lor de meseta que se mantiene relativamente constante durante toda la espiración hasta su final, donde por debajo de la P_{cierre} el flujo ya es cero. La morfología del registro cuando respiraban personas presentaba ciertas variaciones según el patrón respiratorio adoptado.

La relación entre presión y carga fue lineal en todo el intervalo de cargas utilizadas (p < 0,0001), tal como puede observarse en la figura 4a, donde también se exponen las ecuaciones de regresión. Las maniobras "espiratorias" con las que se obtuvieron esas relaciones fueron hechas vaciando la jeringa en 1,8 ± 0,5 s (flujo medio: 0,96 ± 0,17 l/s), lo que representa flujos habituales en las maniobras realizadas con personas. Obsérvese que la P_{aper} y la P_{cierre} son superponibles y paralelas a la P_{media, flujo+}, que a esos valores de flujo es sistemáticamente mayor en unos 10 cmH₂O. Esos datos demuestran que se puede predecir la presión que se generará con cada valor de carga, siempre que los flujos espiratorios generados se encuentren dentro de un intervalo habitual en ese tipo de prueba.

Otra característica importante de la válvula es que la presión es relativamente independiente del flujo una vez que se ha superado la P_{aper}. En la figura 4b pueden observarse las variaciones de la P_{media, flujo+} con diferentes flujos de la jeringa. Un aumento del flujo medio de 0,50 a

1,50 l/s comporta que el aumento de la P_{media, flujo+} para un peso de 50 g sea de 13 cmH₂O y para un peso de 300 g el aumento sea de 24 cmH₂O.

Prueba incremental con cargas espiratorias en sujetos sanos

Se estudiaron 5 varones sanos de 35,8 ± 6,1 años (intervalo: 28-42 años) con presiones inspiratorias y espiratorias máximas normales (tabla I). Todos toleraron correctamente la prueba y no se observó ninguna complicación. La duración de la prueba osciló entre 12 y 22 min según la CMT a la que llegaron.

La morfología del registro de presión (fig. 3) ofrecía ciertas variaciones según el patrón respiratorio adoptado. Así como la P_{aper} y la P_{cierre} son constantes para cada carga, la rapidez con la que se llega a la P_{aper} y el flujo durante la espiración (del que dependerá el valor de P_{pico} y P_{media}) se pueden modificar moderadamente de forma voluntaria. Una vez adoptado un patrón respiratorio, la presión en la boca durante las distintas maniobras individuales oscilaba muy poco. Cuando los sujetos estaban en la CMT de la tercera prueba, el coeficiente de variación intraindividual de la P_{pico} fue de 3,0 ± 1,9% (intervalo: 0,9-4,3) y el de la P_{media} fue de 1,9 ± 1,3%

TABLA I

Fuerza de los MR (presiones estáticas máximas en boca) y resistencia de los ME evaluada con cargas umbrales incrementales. Se exponen los valores de la última prueba realizada (n.º 3 para las presiones y n.º 2 para los parámetros metabólicos), así como los coeficientes de variación intraindividual

	Media ± DE	Intervalo	Coefficiente de variación intraindividual (%)
Fuerza de los músculos respiratorios			
Presiones estáticas máximas en la boca			
PIM (cmH ₂ O)	137,5 ± 26,3	106-170	12 ± 5
PEM (cmH ₂ O)	232,8 ± 25,9	204-267	5 ± 4
PIM (% valor referencia)	131,5 ± 27,8	94-159	12 ± 5
PEM (% valor referencia)	153,0 ± 28,2	137-185	5 ± 4
Prueba de resistencia de los músculos espiratorios			
Presiones en la boca y patrón ventilatorio a carga máxima tolerada			
P _{pico} (cmH ₂ O)	165 ± 18	153-192	12 ± 4
P _{media} (cmH ₂ O)	113 ± 10	104-128	14 ± 5
P _{pico} /PEM (%)	71 ± 4	67-77	12 ± 4
P _{media} /PEM (%)	49 ± 4	45-54	14 ± 5
T _E /T _{tot}	0,51 ± 0,08	0,44-0,63	12 ± 6
TT _{esp-bo}	0,25 ± 0,02	0,23-0,28	10 ± 5
Parámetros metabólicos basales			
V _E (l/min)	10,1 ± 1,8	8,3-12,2	19 ± 12
VO ₂ (ml O ₂ /min)	357 ± 45	290-384	5 ± 4
VO ₂ (ml O ₂ /kg/min)	4,8 ± 0,7	4,2-5,5	6 ± 5
VCO ₂ (ml CO ₂ /min)	306 ± 30	271-339	9 ± 4
Parámetros metabólicos a carga máxima tolerada			
V _E (l/min)	21,0 ± 6,6	15,2-30,4	12 ± 6
VO ₂ (ml O ₂ /min)	570 ± 67	525-667	5 ± 4
VO ₂ (ml O ₂ /kg/min)	7,8 ± 1,6	5,8-9,7	5 ± 4
VCO ₂ (ml CO ₂ /min)	493 ± 124	395-661	6 ± 4
VO _{2resp} (ml O ₂ /min)	213 ± 65	141-290	16 ± 3
VO _{2resp} (ml O ₂ /kg/min)	2,9 ± 1,1	1,5-4,2	17 ± 3
VO _{2resp} /ΔV _E (ml O ₂ /l ventilación)	22,2 ± 6,6	13,6-27,7	7 ± 9

PIM: presión inspiratoria máxima; PEM: presión espiratoria máxima; T_E: tiempo espiratorio; T_{tot}: tiempo total; T_E/T_{tot}: ciclo de trabajo espiratorio; TT_{esp-bo}: índice tensión-tiempo espiratorio en la boca ([P_{media}/PEM] × [T_E/T_{tot}]); V_E: ventilación por minuto; VO₂: consumo de O₂ (STPD); VCO₂: producción de CO₂ (STPD); VO_{2resp}: consumo de O₂ de los músculos respiratorios.

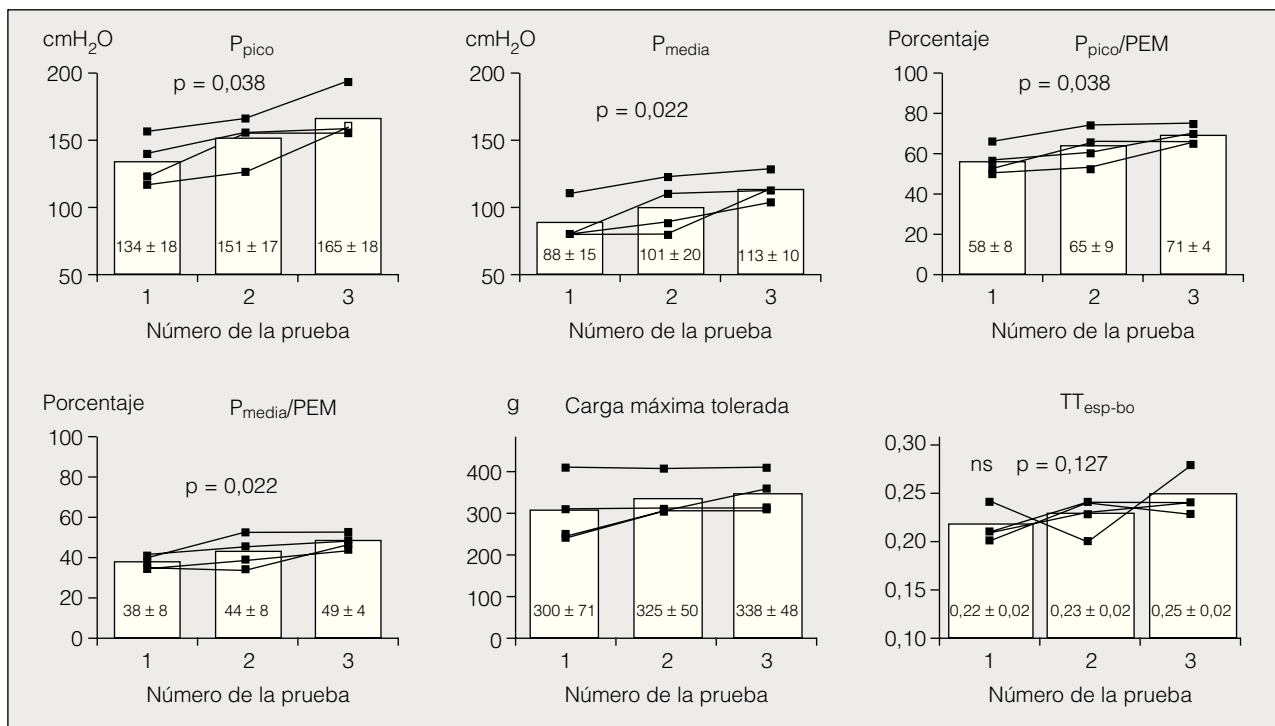


Fig. 5. Condiciones mecánicas durante la carga máxima tolerada en cada una de las 3 pruebas. Se exponen los valores individuales de los 4 sujetos, así como la media y desviación estándar en cada prueba.

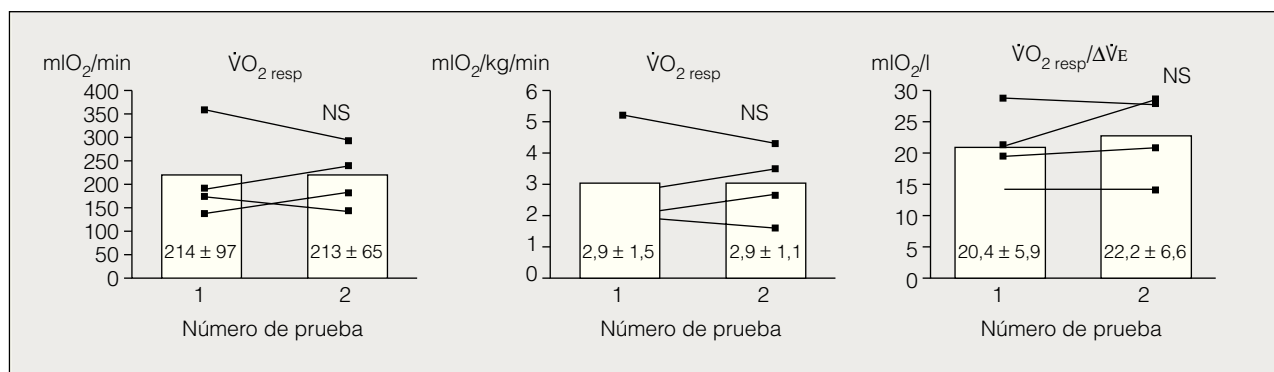


Fig. 6. Condiciones metabólicas (consumo de oxígeno de los músculos respiratorios) durante la carga máxima tolerada en cada una de las 2 pruebas realizadas. Se exponen los valores individuales de los 4 sujetos, así como la media y desviación estándar en cada prueba.

(intervalo: 0,4-3,2). Debido a las variaciones del volumen corriente, el flujo medio fue más variable, con un coeficiente de variación intraindividual de $19,7 \pm 3,9\%$ (intervalo: 17-25).

Al analizar la repetibilidad de las 3 pruebas (fig. 5), se observó que de los 4 sujetos estudiados, 2 ya alcanzaron su mayor carga en la primera prueba, uno la alcanzó en la segunda prueba, y el sujeto restante en la tercera prueba. El coeficiente de variación intraindividual de la CMT en las 3 pruebas osciló entre 0 y 17% ($6,7 \pm 8,2\%$). En consecuencia, las presiones máximas alcanzadas aumentaron en las dos últimas pruebas ($p < 0,05$). En la tabla I puede observarse que al alcanzar la CMT de la tercera prueba, la P_{media} (expresada como porcentaje de la PEM) osciló entre 45 y 54% ($49 \pm 8\%$), y la P_{pico} osciló entre 67 y 77% ($71 \pm 4\%$). El $TT_{\text{esp-bo}}$ fue $0,25 \pm 0,02$ y osciló entre 0,23 y 0,28, pero las diferencias entre las 3 pruebas no fueron significativas. El coeficiente de variación intraindividual en las 3 pruebas de esos tres parámetros (P_{media} , P_{pico} y $TT_{\text{esp-bo}}$) osciló entre el 6,3 y el 19,5%.

Los valores de $\dot{V}O_2$ y $\dot{V}CO_2$ basal (tabla I) se incrementaron progresivamente a lo largo de la prueba hasta alcanzar su valor máximo al llegar a la CMT. El $\dot{V}O_{2\text{ resp}}$ (la diferencia entre el $\dot{V}O_{2\text{ max}}$ y $\dot{V}O_{2\text{ basal}}$) en la segunda prueba fue de 213 ± 65 ml/min ($2,9 \pm 1,1$ ml/kg/min), y en las 2 pruebas en que fue medido, el coeficiente de variación intraindividual osciló entre el 14 y el 21% ($17 \pm 3\%$). En la figura 6 aparecen los valores individuales de los distintos sujetos en las 2 pruebas.

Discusión

Casi todos los estudios sobre fuerza y resistencia de los MR realizados hasta la actualidad se han centrado en los MI. El papel de los ME (transverso, recto anterior, oblicuo externo, oblicuo interno e intercostales internos) ha sido muy poco estudiado y no se han descrito métodos apropiados para cuantificar su resistencia a la fatiga. En el presente estudio hemos evaluado el comportamiento mecánico de una nueva válvula espiratoria de tipo umbral y la reproducibilidad (tanto desde el punto de vista mecánico como metabólico) de un nuevo método que puede ser útil para valorar cuantitativamente la resistencia de los ME.

Justificación de la evaluación funcional de los ME: funciones en sujetos sanos y enfermos

En reposo, la espiración de los sujetos normales suele ser un proceso pasivo determinado por las fuerzas de retracción elástica del sistema respiratorio, pero durante el ejercicio se convierte en un proceso activo²⁶ que permite disminuir el tiempo espiratorio y aumentar la ventilación. De los diversos músculos espiratorios, el músculo transverso es el primero en activarse²⁷. Se ha evidenciado una disminución transitoria de la PEM y en menor grado de la PIM tanto tras realizar un ejercicio intenso^{16,28}, como tras contracciones estáticas máximas repetidas^{15,29} o respirar ante cargas resistivas espiratorias¹⁷. Esta disminución transitoria de las presiones estáticas máximas sugiere una disminución de la resistencia a la fatiga, a la que serían más susceptibles los ME que los MI. Aunque probablemente esas alteraciones inducidas por el ejercicio no son suficientes para producir una disminución importante de los flujos espiratorios o de la ventilación pulmonar¹⁶, es posible que bajo ciertas circunstancias pueda producirse un fracaso funcional cuando la presión que puedan generar los ME sea reducida o la carga a la que sean sometidos sea muy elevada.

En los pacientes con EPOC grave, el papel de los ME está menos claro, ya que al tener limitación al flujo espiratorio máximo³⁰, su capacidad de incrementar la ventilación por reclutamiento de los ME está muy mermada. Esos pacientes utilizan su capacidad inspiratoria para "hiperinflar" y aumentar la reserva de retracción elástica pulmonar para mantener las vías aéreas abiertas³¹. Se ha sugerido que en los pacientes con EPOC, la concentración de los músculos abdominales podría ser beneficiosa porque el diafragma se alarga hasta una posición más ventajosa de su curva tensión-longitud, lo que almacenaría energía elástica y gravitacional que se liberaría antes de la contracción inspiratoria³². Ninane et al³³ han demostrado que a diferencia de los sujetos sanos, muchos pacientes con EPOC estable tienen contracción espiratoria de los músculos abdominales en reposo (básicamente el transverso), que está relacionada con la gravedad de la obstrucción al flujo aéreo (el flujo espiratorio durante la espiración corriente

es mayor que durante las maniobras máximas), es improbable que la contracción de los ME incremente el flujo y posiblemente su misión sea regular la presión para que puedan alcanzarse los flujos máximos, sin que la presión intratorácica exceda la presión de compresión dinámica de las vías aéreas. Otra función de los ME en los pacientes con EPOC es asegurar una tos efectiva para expectorar. Estudios recientes de nuestro grupo^{3,4} demuestran que las fibras del músculo oblicuo externo de los pacientes con EPOC grave tienen un tamaño normal, pero las fibras lentas resistentes a la fatiga (tipo I) están disminuidas. Esos hallazgos (junto a su evaluación funcional) sugieren un cierto desacondicionamiento que se caracterizaría por una ligera disminución de la resistencia con relativa conservación de la fuerza.

Evaluación de la resistencia de los MR

Los estudios sobre la resistencia de los MR se han centrado casi exclusivamente en los MI, donde se ha valorado tanto el tiempo en que se tolera una determinada maniobra o carga submáxima como la CMT durante un tiempo determinado. En los primeros estudios se utilizaban métodos que eran muy dependientes del flujo y del patrón ventilatorio, tales como la ventilación voluntaria máxima sostenible³⁵⁻³⁸ o la respiración contra cargas resistivas inspiratorias³⁸⁻⁴⁴, pero en la actualidad suelen utilizarse cargas umbrales inspiratorias^{9,10,45}, donde la presión es casi independiente del flujo. El tipo de válvula umbral más utilizada es la constituida por un émbolo cargado con pesos (*weighted plunger valve*), descrita por Nickerson y Keens⁹, a la que se han hecho algunas modificaciones^{10,45}. Esta válvula ha permitido estudiar diversos aspectos de la función muscular inspiratoria tanto de sujetos sanos^{11,23} como de enfermos⁴⁶⁻⁵⁰. La prueba incremental diseñada por Martyn et al¹⁰ para ese tipo de válvula umbral es la más utilizada. La presión alcanzada con la CMT¹⁰⁻¹² se ha utilizado para definir la capacidad máxima de resistencia de los MI.

Tal como hemos dicho anteriormente, la resistencia de los ME prácticamente no ha sido estudiada y en los pocos estudios realizados se ha valorado cuantificando la disminución de la PEM después de distintos tipos de esfuerzos espiratorios¹⁵⁻¹⁹, pero sorprendentemente nunca se ha valorado mediante una prueba incremental con válvula umbral similar a la utilizada para los MI.

Comportamiento mecánico de la válvula espiratoria

La válvula espiratoria estudiada es una válvula umbral diseñada por nuestro grupo en la que tanto la P_{aper} como la P_{cierre} son idénticas, independientes del flujo y presentan una relación perfectamente lineal entre carga y presión. La P_{media} es, lógicamente, algo dependiente del flujo debido a que el sistema es un conjunto de elementos en serie cuya resistencia no es nula. Los efectos de las variaciones del flujo espiratorio sobre las presiones dentro del sistema se han medido con el mismo esquema que se utiliza en las pruebas con personas, pero utilizando una jeringa. Se hicieron diversas maniobras modificando el tiempo de vaciado de ésta y se calculó el

flujo medio. Este sistema permite tener un rango de valores mucho más amplio del que podría obtenerse con personas, pero refleja lo que ocurre durante una maniobra real. En otros estudios de válvulas inspiratorias se ha determinado ese componente resistivo midiendo la presión con la válvula conectada a un aspirador que permite mantener el flujo constante^{9,45,51}, pero esas condiciones no ocurren nunca en una prueba real con personas. Aunque en esos estudios la presión aparenta ser algo menos dependiente del flujo, se infravalora su dependencia durante una maniobra real ya que no se tienen en cuenta los fenómenos inerciales que se dan en la misma con cada ciclo respiratorio. Dado que existe cierta variación de las presiones en función del flujo generado (para un peso de 300 g, aunque la P_{media} estimada para flujos alrededor de 1 l/s es de 129 cmH₂O, el intervalo de variación para flujos comprendidos entre 0,5 y 1,5 l/s es de 24 cmH₂O), es importante monitorizar la presión en la boca para conocer con precisión las condiciones mecánicas en que se realiza la prueba. De todos modos, en una prueba real con personas la variabilidad de los flujos de un individuo ante una carga determinada es pequeña (coeficiente de variación alrededor del 20% durante la CMT), por lo que aquel intervalo de variación quedaría minimizado.

Prueba de resistencia con cargas espiratorias incrementales en sujetos sanos

Hemos realizado una prueba incremental con cargas umbrales espiratorias parecida a la diseñada por Martyn et al¹⁰ para cargas inspiratorias y ya utilizada en la primera descripción de nuestra válvula²⁰. Las cargas mecánicas externas al sistema respiratorio se han utilizado clásicamente para estudiar la relación entre fuerza y resistencia, el patrón respiratorio adoptado frente a la sobrecarga y para valorar los efectos del entrenamiento. Orozco-Levi et al²¹ han observado que inmediatamente después de la realización de la prueba incremental con cargas espiratorias se produce una disminución de la PEM de alrededor del 20% respecto a los valores basales, recuperándose a los pocos minutos. La claudicación frente a una determinada carga puede ser consecuencia de que esa carga sobrepase la fuerza máxima generable, falta de motivación o experiencia del sujeto, falta de estímulo del sistema nervioso central (fatiga central) o disminución de la capacidad intrínseca de generar fuerza por parte de los MR (fatiga periférica). Éste parece el caso en nuestro estudio: la disminución observada en la fuerza máxima, reversible en pocos minutos, sería el reflejo de la fatiga o fracaso mecánico muscular. Dado que las presiones en la boca siempre fueron inferiores a la PEM y la motivación de los sujetos era muy buena, la medición de la presión en la boca utilizando la carga más alta tolerable puede considerarse una buena expresión cuantitativa de la resistencia de los ME, aunque probablemente participen otros factores.

Durante la prueba de resistencia, el patrón respiratorio fue dejado a elección del sujeto. Esto permite, a diferencia de otros métodos, respetar la estrategia funcional del sujeto para optimar su tiempo de aguante. Al llegar a la

CMT, la presión en boca (expresada como porcentaje de la presión espiratoria máxima) fue del 49 ± 4 y $71 \pm 4\%$ (presión media y presión pico, respectivamente). Sin embargo, esos valores "brutos" probablemente no son el mejor indicador de la resistencia de los ME ni del umbral de fatiga, que no sólo depende de la carga, sino del tiempo de contracción y relajación de los músculos, así como del tiempo en que se ha mantenido el esfuerzo.

Bellemare y Grassino²² demostraron que el tiempo en que los músculos inspiratorios pueden mantener una carga determinada depende tanto de la magnitud de ésta como del patrón respiratorio adaptado. La carga la midieron mediante la presión transdiafragmática media expresada como fracción de la presión transdiafragmática máxima ($P_{di}/P_{di,max}$). El patrón respiratorio, mediante el ciclo de trabajo (la fracción de tiempo en que los músculos inspiratorios están desarrollando presión; cociente T_I/T_{tot}). El producto de ambos factores, que denominaron índice tensión-tiempo del diafragma (TTdi) está estrechamente relacionado con el tiempo de resistencia, de tal manera que valores superiores a 0,15-0,18 no pueden ser mantenidos durante más de 45 min, mientras que valores inferiores lo pueden ser de manera indefinida. El valor del TTdi en reposo es de alrededor de 0,02 en sujetos normales, pero puede ser de 0,05-0,12 en pacientes con EPOC, que están más cerca del umbral de fatiga. Para los músculos espiratorios no se ha publicado ningún estudio parecido, pero el equivalente de ese índice sería $(P_{ga}/P_{ga,max}) \times (T_E/T_{tot})$, donde P_{ga} es la presión gástrica o presión intraabdominal, y el ciclo de trabajo (T_E/T_{tot}) la fracción de tiempo en que se contraen los músculos espiratorios. Durante una maniobra con sobrecarga espiratoria con vía aérea abierta y flujo aéreo espiratorio, la presión en la boca es muy parecida a la presión intraabdominal, y por ello hemos calculado una aproximación de ese índice de manera no invasiva (sin utilizar una sonda gástrica) sustituyendo las presiones gástricas por presiones en la boca, de tal manera que nuestro índice tensión tiempo espiratorio medido en la boca (TT_{esp-bo}) sería $(P_{media}/PEM) \times (T_E/T_{tot})$. Desafortunadamente, el umbral de fatiga de los músculos espiratorios medido mediante un índice tensión-tiempo no ha sido aún evaluado en ningún estudio previo. Por tanto, no podemos saber lo alejados del mismo que están nuestros sujetos en el momento de claudicar con la CMT. El tiempo teórico en que se podrían mantener de forma aguda las condiciones ventilatorias adoptadas en el momento de la CMT no se pueden deducir del tiempo en que se ha tolerado la misma, ya que los efectos de las cargas submáximas previas durante la prueba incremental no se conocen. De todos modos, dado que las relaciones entre fuerza y duración de la contracción y relajación son similares en todos los músculos esqueléticos, es probable que el valor del índice tensión-tiempo espiratorio sea parecido al de los músculos inspiratorios y de las extremidades. Hacen falta otros estudios para establecer esos valores.

Diversos autores han descrito que con la realización de pruebas con cargas inspiratorias en días sucesivos aumenta la CMT en relación a las primeras pruebas^{11,12,23}, obteniéndose medidas reproducibles sólo a partir de la

tercera prueba. Se ha demostrado que esas diferencias se deben a cambios en el patrón respiratorio adoptado para optimar al máximo la fuerza muscular y aumentar la resistencia, lo cual reflejaría un proceso de aprendizaje y no de entrenamiento de los MR^{11,12}. Nuestros resultados con cargas espiratorias también demuestran este incremento de la CMT con las pruebas sucesivas, y aunque el análisis detallado del patrón ventilatorio adoptado a lo largo de las distintas pruebas va más allá de los objetivos del presente estudio, es probable que este incremento también refleje mecanismos de aprendizaje. En nuestro estudio, un sujeto alcanzó su valor máximo de CMT en la tercera prueba (aunque no podemos asegurar con certeza que no lo aumentaría en una prueba subsiguiente), y otro sujeto lo alcanzó en la segunda prueba. En consecuencia, si se quieren realizar comparaciones fiables en el tiempo o tras una intervención (p. ej., entrenamiento) deberían hacerse un mínimo de 3 pruebas para establecer con precisión la CMT basal. Dado que el aumento de la CMT parece depender del aprendizaje, probablemente puedan desarrollarse estrategias que no requieran realizar exploraciones en días distintos.

Consumo máximo de oxígeno de los músculos respiratorios

Una forma de evaluar el metabolismo de los MR es la medición de su consumo de oxígeno ($\dot{V}O_{2,resp}$)^{13,14}, que se ha estimado a partir de la diferencia entre el consumo de oxígeno ($\dot{V}O_2$) basal y tras diferentes esfuerzos ventilatorios (hiperventilación⁵²⁻⁵⁴ y cargas inspiratorias resistivas^{55,56} o umbrales^{12,23}). Se ha observado que tasas elevadas de $\dot{V}O_{2,resp}$ están asociadas con una resistencia disminuida de los MI^{55,56}.

También hemos realizado una aproximación a la medida del $\dot{V}O_{2,resp}$ max durante la prueba incremental con cargas espiratorias utilizando el sistema de medición respiración a respiración. Este método ha sido utilizado por Eastwood et al¹² en un estudio con cargas incrementales inspiratorias en el que también realizaban 3 pruebas en días distintos. En ese estudio hallaron valores medios de 23, 33 y 35 mlO₂/l de ventilación en la primera, segunda y tercera prueba, respectivamente, que son discretamente superiores a los que nosotros hemos encontrado para la prueba con cargas espiratorias (en la segunda prueba el valor medio de $\dot{V}O_{2,resp}$ max fue de 22,2 mlO₂/l de ventilación).

El $\dot{V}O_{2,resp}$ medido en el presente estudio representa el incremento del $\dot{V}O_2$ por parte de los distintos músculos reclutados durante la prueba. Aunque los sujetos se mantenían sentados y se les ayudaba a evitar fugas aéreas por la boca, probablemente participaron en parte otros grupos musculares (buccinadores, músculos del cuello, de la cintura escapular o del dorso). Los valores obtenidos deben entenderse como una primera estimación de su valor y una evaluación de la viabilidad y reproducibilidad de la técnica de medición. Otros estudios más extensos y detallados podrían determinar los valores en sujetos normales y con enfermedades respiratorias, estudiar la eficiencia mecánica de los ME y su respuesta a diferentes tipos de entrenamiento.

Conclusiones

La prueba incremental con cargas umbrales espiratorias utilizada en el presente estudio es un sistema relativamente sencillo para valorar y cuantificar la resistencia a la fatiga de los músculos espiratorios en sujetos sanos, pero para determinar su valor inicial deben realizarse un mínimo de 3 mediciones para que los sujetos se habitúen a la prueba. La válvula utilizada tiene un comportamiento mecánico adecuado para su utilización en una prueba incremental con cargas umbrales espiratorias. El sistema utilizado permite la medida de diversas variables para estudiar las condiciones fisiológicas en las que aparece la fatiga de los ME, tanto desde el punto de vista mecánico (cargas y presiones máximas toleradas, patrón ventilatorio, índice tensión-tiempo) como metabólico (consumo de oxígeno de los músculos respiratorios). Se necesitan más estudios para valorar su potencial utilidad en la evaluación funcional de los diferentes tipos de pacientes neumológicos y para valorar los efectos de intervenciones terapéuticas como el entrenamiento.

Agradecimiento

Los autores agradecen al Prof. Alejandro Grassino (Université de Montréal y McGill University, Montreal, Canadá) sus comentarios y críticas en el análisis de los resultados y en la redacción del manuscrito.

BIBLIOGRAFÍA

1. Decramer M, Macklem PT. Pressures developed by the respiratory muscles. En: Roussos C, editor. The thorax. Nueva York: M. Dekker, 1995; 2: 1099-1126.
2. Clanton TL. Respiratory muscle endurance in humans. En: Roussos C, editor. The thorax. Nueva York: M. Dekker, 1995; 2: 1199-1230.
3. Black LF, Hyatt RE. Maximal respiratory pressures: normal values and relationship to age and sex. Am Rev Respir Dis 1969; 99: 696-702.
4. Heritier F, Rahm F, Pasche P, Fitting JW. Sniff nasal inspiratory pressure. A noninvasive assessment of inspiratory muscle strength. Am J Respir Crit Care Med 1994; 150: 1678-1683.
5. Laporta D, Grassino A. Assessment of transdiaphragmatic pressure in humans. J Appl Physiol 1985; 58: 1469-1476.
6. Miller JM, Moxham J, Green M. The maximal sniff in the assessment of diaphragm function in man. Clin Sci 1985; 69: 91-96.
7. Mier A, Brophy C, Moxham J, Green M. Phrenic nerve stimulation in normal subjects and in patients with diaphragmatic weakness. Thorax 1987; 42: 885-888.
8. Similowski T, Fleury B, Launois S, Cathala HP, Bouche P, Derenne JP. Cervical magnetic stimulation: a new painless method for bilateral phrenic nerve stimulation in conscious humans. J Appl Physiol 1989; 67: 1311-1318.
9. Nickerson BG, Keens TG. Measuring ventilatory muscle endurance in humans as sustainable inspiratory pressure. J Appl Physiol 1982; 52: 768-772.
10. Martyn JB, Moreno RH, Pare PD, Pardy RL. Measurement of inspiratory muscle performance with incremental threshold loading. Am Rev Respir Dis 1987; 135: 919-923.
11. Eastwood PR, Hillman DR, Finucane KE. Ventilatory responses to inspiratory threshold loading and role of muscle fatigue in task failure. J Appl Physiol 1994; 76: 185-195.
12. Eastwood PR, Hillman DR, Morton AR, Finucane KE. The effects of learning on the ventilatory responses to inspiratory threshold loading. Am J Respir Crit Care Med 1998; 158: 1190-1196.
13. Ward ME, Hussain SNA. Respiratory muscle metabolism. En: Roussos C, editor. The thorax. Nueva York: M. Dekker, 1995; 2: 663-679.
14. Roussos C, Zakyntimos S. Respiratory muscle energetics. En: Roussos C, editor. The thorax. Nueva York: M. Dekker, 1995; 2: 681-749.
15. McKenzie DK, Gandevia SC. Strength and endurance of inspiratory complications and limb muscles in asthma. Am Rev Respir Dis 1986; 134: 999-1004.
16. Fuller D, Sullivan J, Fregosi RF. Expiratory muscle endurance performance after exhaustive submaximal exercise. J Appl Physiol 1996; 80: 1495-1502.
17. Suzuki S, Suzuki J, Okubo T. Expiratory muscle fatigue in normal subjects. J Appl Physiol 1991; 70: 2632-2639.
18. Suzuki S, Suzuki J, Ishii T, Akahori T, Okubo T. Relationship of respiratory effort sensation to expiratory muscle fatigue during expiratory threshold loading. Am Rev Respir Dis 1992; 145: 461-466.
19. Suzuki S, Sato M, Okubo T. Expiratory muscle training and sensation of respiratory effort during exercise in normal subjects. Thorax 1995; 50: 366-370.
20. Orozco-Levi M, Gea J, Maldonado D, Broquetas IM. Proposal for a threshold device to assess the endurance of expiratory muscles [resumen]. Am J Crit Care Med 1997; 155: A518.
21. Orozco-Levi M, Ferrer A, Méndez R, Ramírez AL, Broquetas JM, Gea G. Assessing expiratory muscle endurance with threshold loading (remitido, pendiente de aceptación).
22. Bellemare F, Grassino A. Effect of pressure and timing of contraction on human diaphragm fatigue. J Appl Physiol 1982; 53: 1190-1195.
23. Weiner P, Suo J, Fernández E, Chermiack RM. Efficiency of the respiratory muscles in healthy individuals. Am Rev Respir Dis 1989; 140: 392-396.
24. Casan P, Mayor M, Galdiz J, Giner J, Fiz JA, Montserrat JM et al. Determinación de las presiones respiratorias estáticas máximas. Propuesta de procedimiento. Arch Bronconeumol 1990; 26: 223-228.
25. Wilson SH, Cooke NT, Edwards RH, Spiro SG. Predicted normal values for maximal respiratory pressures in caucasian adults and children. Thorax 1984; 39: 535-538.
26. Dempsey JA, Johnson BD, Saupé KW. Adaptations and limitations in the pulmonary system during exercise. Chest 1990; 97: S81-S87.
27. De Troyer A, Estenne M, Ninane V, Van Gansbeke D, Gorini M. Transversus abdominis muscle function in humans. J Appl Physiol 1990; 68: 1010-1016.
28. Loke J, Mahler DA, Virgulto JA. Respiratory muscle fatigue after marathon running. J Appl Physiol 1982; 52: 821-824.
29. Gandevia SC, McKenzie DK, Neering IR. Endurance properties of respiratory and limb muscles. Respir Physiol 1983; 53: 47-61.
30. Hyatt RE. Forced expiration. En: Fishman AP, Macklem PT, Mead J, editores. Handbook of physiology. Section 3: the respiratory system. Vol III. Mechanics of breathing, Part 1. Bethesda, MD: American Physiological Society, 1986; 295-314.
31. Pride NB, Macklem PT. Lung mechanics in disease. En: Fishman AP, Macklem PT, Mead J, editores. Handbook of physiology. Section 3: the respiratory system. Vol III. Mechanics of breathing, Part 2. Bethesda, MD: American Physiological Society, 1986; 659-692.
32. Dodd DS, Brancatisano T, Engel LA. Chest wall mechanics during exercise in patients with severe chronic air-flow obstruction. Am Rev Respir Dis 1984; 129: 33-38.
33. Ninane V, Rypens F, Yernault JC, De Troyer A. Abdominal muscle use during breathing in patients with chronic airflow obstruction. Am Rev Respir Dis 1992; 146: 16-21.
34. Ferrer A, Barreiro E, Hernández N, Palacio J, Orozco-Levi M, Gea J. Características celulares del músculo oblicuo externo y función de los músculos espiratorios en pacientes con EPOC muy grave [resumen]. Arch Bronconeumol 1999; 35 (Supl 2): 28.
35. Freedman S. Sustained maximum voluntary ventilation. Respir Physiol 1970; 8: 230-244.
36. Leith DE, Bradley M. Ventilatory muscle strength and endurance training. J Appl Physiol 1976; 41: 508-516.
37. Belman MJ, Mittman C. Ventilatory muscle training improves exercise capacity in chronic obstructive pulmonary disease patients. Am Rev Respir Dis 1980; 121: 273-280.
38. Bai TR, Rabinovitch BJ, Pardy RL. Near-maximal voluntary hyperpnea and ventilatory muscle function. J Appl Physiol 1984; 57: 1742-1748.

39. Roussos CS, Macklem PT. Diaphragmatic fatigue in man. *J Appl Physiol* 1977; 43: 189-197.
40. Clanton TL, Dixon GF, Drake J, Gadel JE. Effects of breathing pattern on inspiratory muscle endurance in humans. *J Appl Physiol* 1985; 59: 1834-1841.
41. Jederlinic P, Muspratt JA, Miller MJ. Inspiratory muscle training in clinical practice. Physiologic conditioning or habituation to suffocation? *Chest* 1984; 86: 870-873.
42. Belman MJ, Thomas SG, Lewis MI. Resistive breathing training in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Chest* 1986; 90: 662-669.
43. McCool FD, McCann DR, Leith DE, Hoppin FG Jr. Pressure-flow effects on endurance of inspiratory muscles. *J Appl Physiol* 1986; 60: 299-303.
44. McCool FD, Leith DE. Mean airway opening pressure as an index of inspiratory muscle task intensity. *J Appl Physiol* 1986; 60: 304-306.
45. Eastwood PR, Hillman DR. A threshold loading device for testing of inspiratory muscle performance. *Eur Respir J* 1995; 8: 463-466.
46. Keenan SP, Alexander D, Road JD, Ryan CF, Oger J, Wilcox PG. Ventilatory muscle strength and endurance in myasthenia gravis. *Eur Respir J* 1995; 8: 1130-1135.
47. Perez T, Becquart LA, Stach B, Wallaert B, Tonnel AB. Inspiratory muscle strength and endurance in steroid-dependent asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153: 610-615.
48. Walsh JT, Andrews R, Johnson P, Phillips L, Cowley AJ, Kinnear WJ. Inspiratory muscle endurance in patients with chronic heart failure. *Heart* 1996; 76: 332-336.
49. Morrison NJ, Richardson J, Dunn L, Pardy RL. Respiratory muscle performance in normal elderly subjects and patients with COPD. *Chest* 1989; 95: 90-94.
50. Weiner P, Azgad Y, Weiner M. Inspiratory muscle training during treatment with corticosteroids in humans. *Chest* 1995; 107: 1041-1044.
51. Johnson PH, Cowley AJ, Kinnear WJ. Evaluation of the THRESHOLD trainer for inspiratory muscle endurance training: comparison with the weighted plunger method. *Eur Respir J* 1996; 9: 2681-2684.
52. Aaron EA, Johnson BD, Seow CK, Dempsey JA. Oxygen cost of exercise hyperpnea: measurement. *J Appl Physiol* 1992; 72: 1810-1817.
53. Aaron EA, Seow KC, Johnson BD, Dempsey JA. Oxygen cost of exercise hyperpnea: implications for performance. *J Appl Physiol* 1992; 72: 1818-1825.
54. Katsardis CV, Desmond KJ, Coates AL. Measuring the oxygen cost of breathing in normal adults and patients with cystic fibrosis. *Respir Physiol* 1986; 65: 257-266.
55. Collett PW, Engel LA. Influence of lung volume on oxygen cost of resistive breathing. *J Appl Physiol* 1986; 61: 16-24.
56. McCool FD, Tzelepis GE, Leith DE, Hoppin FG Jr. Oxygen cost of breathing during fatiguing inspiratory resistive loads. *J Appl Physiol* 1989; 66: 2045-2055.