

Progresión de la disfunción de los músculos respiratorios en pacientes con enfermedad obstructiva crónica severa

M. Montes de Oca, B.R. Celli^a y J. Rassulo

Servicio de Neumonología y Cirugía del Tórax. Hospital Universitario de Caracas. Universidad Central de Venezuela. Caracas, D.F. Venezuela. ^aPulmonary and Critical Care Division. St. Elizabeth's Medical Center. Tufts University School of Medicine. Pulmonary Section Boston VA Medical Center. Boston University School of Medicine. Boston, MA. EE.UU.

La función de los músculos respiratorios (MR) se encuentra alterada en pacientes con EPOC. Esto ha sido documentado por estudios de corte y no por seguimiento prospectivo. Con la finalidad de evaluar la progresión de la disfunción muscular y su relación con la hiperinflación, obstrucción al flujo aéreo y debilidad muscular generalizada, estudiamos 7 pacientes al ingreso y 10-25 meses más tarde. Se determinaron la presión inspiratoria (P_Imáx) y espiratoria máxima (P_Emáx) en la boca, y la presión pleural inspiratoria (P_{pl}máx) y transdiafragmática máxima (P_dmáx). P_dmáx se obtuvo usando balones gástrico (P_g) y esofágico (P_{pl}). Para evaluar el reclutamiento de los MR se usó la pendiente de excursión de P_g y P_{pl} determinadas al final de la inspiración y espiración (P_g/P_{pl}). El estado nutricional fue evaluado con la relación peso/talla (P/T). El VEMS₁ permaneció sin cambio ($1,0 \pm 0,1$ a $0,8 \pm 0,3$ l), mientras que la CRF incrementó de $7,1 \pm 1,0$ a $8,9 \pm 2,0$ l ($p < 0,05$). El P/T, P_Imáx, P_{pl}máx y P_Emáx permanecieron sin cambios, mientras que P_dmáx disminuyó significativamente de 83 ± 35 a 47 ± 16 cmH₂O. Se observó un incremento de los índices de carga diafragmática (TTDI y P_d/P_dmáx), y un desplazamiento del P_g/P_{pl} hacia un mayor uso de los músculos accesorios. Este último se relacionó significativamente con los cambios de la CRF ($r = 0,87$; $p < 0,05$). Concluimos que en pacientes con EPOC severa existe un deterioro progresivo de la función diafragmática a pesar de mantener preservada la fuerza general de los músculos inspiratorios. Esto aparentemente es consecuencia del efecto de factores mecánicos (hiperinflación), y no de la obstrucción al flujo aéreo o debilidad muscular generalizada.

Palabras clave: Músculos respiratorios. EPOC.

Arch Bronconeumol 1997; 33: 561-565

Introducción

La función de los músculos respiratorios (MR) se encuentra profundamente alterada en los pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). El

Progress of respiratory muscle dysfunction in patients with severe chronic obstructive disease

The altered function of respiratory muscle function in chronic obstructive pulmonary disease (COPD) has been documented by short term studies but not by prospective follow-up. To evaluate the progression of muscle dysfunction and its relation to hyperinflation, air flow obstruction and generalized muscle weakness, we studied seven patients upon admission and 10 to 25 months later. We measured peak inspiratory (P_Imax) and expiratory (P_Emax) pressures in the mouth, peak pleural inspiratory pressure (P_{pl}max) and peak transdiaphragmatic pressure (P_dmax). P_dmax was measured using gastric (P_g) and esophageal (P_{pl}) balloons. The slope of excursion of P_g and P_{pl} measured at the end of inspiration and expiration (P_g/P_{pl}) was used to assess respiratory muscle recruitment. Nutritional status was indexed as the ratio of weight to height (W/H). FEV₁ remained unchanged (1.0 ± 0.1 to 0.8 ± 0.3 L), while functional residual capacity (FRC) increased from 7.1 ± 1.0 to 8.9 ± 2.0 L ($p < 0.05$). W/H, P_Imax, P_{pl}max and P_Emax remained unchanged, while P_dmax decreased significantly from 83 ± 35 to 47 ± 16 cmH₂O. Diaphragm loading (TTDI and P_d/P_dmax) were found to increase and P_g/P_{pl} shifted toward increased use of accessory muscles. The last finding was significantly related to changes in FRC ($r = 0.87$; $p < 0.05$). We conclude that diaphragm function deteriorates progressively in patients with severe COPD, even though overall inspiratory muscle strength is preserved, apparently as a consequence of the effect of mechanical factors (hyperinflation) but not of air flow obstruction or generalized muscle weakness.

Key words: Respiratory muscles. Chronic obstructive pulmonary disease.

deterioro en la función de estos músculos pareciera ir paralelo a la severidad de la enfermedad. Esto ha sido inferido según estudios de corte, pues hasta la fecha ningún estudio prospectivo ha evaluado la evolución de este problema.

La disfunción de los MR en pacientes con EPOC es la consecuencia del incremento del trabajo respiratorio y la incapacidad que tienen los músculos para enfrentar el aumento de la carga ventilatoria. Algunos estudios han reportado una disminución significativa de la pre-

Correspondencia: Dr. B.R. Celli.
Pulmonary and Critical Care Division.
St. Elizabeth's Medical Center.
736 Cambridge St. Boston, MA. 02136 EE.UU.

Recibido: 17-1-97; aceptado para su publicación: 23-7-97.

sión inspiratoria máxima (PI_{máx}) en pacientes con EPOC¹⁻³. Esto generalmente ha sido atribuido a los efectos adversos de la hiperinflación⁴⁻¹².

En algunos pacientes con EPOC se ha observado, además de la disfunción de los músculos inspiratorios, disminución de la PE_{máx}. Como no existe ninguna explicación mecánica para la disfunción de los músculos espiratorios, Rochester y Braun han propuesto que estos pacientes pudieran tener debilidad muscular generalizada secundaria a otros factores como hipoxemia, hiper-capnia, malnutrición, pérdida de peso, cor pulmonale o anormalidades electrolíticas³.

Estudios de corte en sujetos normales, han reportado que la fuerza de los MR declina un 1% por año entre los 20 y los 70 años de edad^{13,14}. Sin embargo, hasta la fecha ningún estudio ha evaluado prospectivamente la evolución de la disfunción de los MR en pacientes con EPOC.

Este estudio fue diseñado con la finalidad de evaluar el efecto de la EPOC sobre la función de los MR en el tiempo. Adicionalmente pretende evaluar la relación existente entre la función de estos músculos y los cambios que ocurren en los volúmenes pulmonares (hiperinflación), severidad obstructiva y debilidad muscular generalizada.

Material y métodos

Pacientes

Se evaluaron 7 pacientes procedentes del Boston Veteran Administration Medical Center con diagnóstico de EPOC severa, los cuales dieron su aprobación para participar en el estudio. El protocolo fue revisado y aprobado por el comité de investigación en humanos de dicho centro. Los pacientes fueron evaluados a su ingreso y luego una segunda vez 10-25 meses más tarde. El diagnóstico de EPOC se realizó siguiendo los criterios de la ATS¹⁵, y la clasificación de la severidad obstructiva según un volumen espirado en el primer segundo (VEMS₁) menor del 50% de su valor predictivo. Para el momento del estudio los pacientes se encontraban clínicamente estables, y recibían máximo tratamiento broncodilatador.

Para evaluar el estado nutricional se utilizó la relación peso/talla (P/T) al ingreso y en la evaluación posterior.

Pruebas de función pulmonar

La espirometría simple fue realizada con un espirómetro de sello de agua (Warren E. Collins, Braintree, EE.UU.). El volumen espirado en el primer segundo (VEF₁), la capacidad vital forzada (CVF) y la relación VEMS₁/CVF fueron calculados siguiendo las recomendaciones de la ATS¹⁶. Los resultados fueron expresados como valor absoluto y porcentaje de lo predicho¹⁷. Los volúmenes pulmonares estáticos fueron medidos en un pletismógrafo (Warren E. Collins), y los resultados expresados tanto como valor absoluto y porcentaje de lo esperado^{18,19}.

Evaluación de los músculos respiratorios

La presión inspiratoria máxima (PI_{máx}) se midió a volumen residual (VR), mientras el paciente realizaba un esfuerzo inspiratorio máximo en contra de un obturador parcialmente ocluido. El paciente es instruido a expandir completamente el

tórax y el abdomen. Dicha maniobra fue repetida hasta obtener tres resultados reproducibles. La presión inspiratoria máxima (PE_{máx}) se determinó en capacidad pulmonar total (CPT), mientras el paciente exhalaba fuertemente en contra de un obturador parcialmente ocluido. El valor más alto de tres determinaciones en cada una de las maniobras fue tomado como PI_{máx} y PE_{máx}¹⁴. Dos balones de paredes delgadas de látex (A + E medical Corp., Farmindate, EE.UU.) fueron introducidos por vía nasal y colocados uno en el estómago, y el otro en el esófago medio para medir las presiones gástrica (Pg) y esofágica (Ppl), respectivamente²⁰. Dos transductores de presión individuales (Validyne CO., Northridge, EE.UU.) sirvieron para medir por separado cada una de las presiones (Pg y Ppl). El registro gráfico de las mismas se obtuvo en forma continua con un polígrafo. Las presiones en la boca (PI_{máx} y PE_{máx}) fueron medidas usando otro transductor independiente y su registro se obtuvo de la misma forma. La presión transdiafragmática (Pdi) fue determinada como la diferencia entre la Pg inspiratoria y la Ppl inspiratoria pico (Pdi = Pgi-Ppli). La presión transdiafragmática máxima (Pdimáx) fue medida como capacidad residual funcional (CRF), mientras el paciente realizaba un esfuerzo inspiratorio máximo en contra de un obturador parcialmente ocluido²¹. En esta maniobra se determinó también la presión pleural inspiratoria máxima (Pplimáx).

Para evaluar la carga diafragmática en reposo se utilizaron el índice de tensión tiempo diafragmático (TTDI), y la relación Pdi/Pdimáx. Pdi a volumen corriente fue obtenido con el promedio de los valores pico de cinco ciclos respiratorios consecutivos. TTDI fue calculado utilizando la siguiente fórmula:

$$TTDI = Pdi/Pdimáx \times Ti/Ttot$$

donde Ti y Ttot representan el tiempo inspiratorio y el tiempo total del ciclo respiratorio, respectivamente. TTDI fue también obtenido promediando los valores de cinco ciclos respiratorios consecutivos^{22,23}. Para evaluar la carga en reposo de todos los músculos inspiratorios se utilizó la relación Ppli/Pplmáx. Ésta fue también obtenida promediando los valores picos de cinco ciclos respiratorios consecutivos.

Pg y Ppl fueron registradas en forma continua con el fin de evaluar el patrón de reclutamiento de los MR (Pg/Ppl). Sobre cinco ciclos respiratorios consecutivos se llevó a cabo la gráfica Pg-Ppl, utilizando el promedio de las presiones pleural (Ppli) y gástrica (Pgi) al final de la inspiración, y las presiones pleural (Pple) y gástrica (Pge) al final de la espiración. El inicio y el final de la inspiración fueron tomados desde el punto de cero flujo. Pg/Ppl fue calculado utilizando la siguiente fórmula:

$$Pg/Ppl = Pgi-Pge/Ppli-Pple$$

En el análisis de este parámetro, cuanto más negativo es su valor mayor es la contribución del diafragma a la generación de la presión ventilatoria efectiva²⁴.

Análisis estadístico

Los resultados fueron expresados como media \pm DE. Para comparar los resultados de la evaluación inicial y subsecuente de los resultados de función pulmonar, presiones ventilatorias máximas, y función en reposo de los MR, se utilizó la prueba T pareada. La correlación de Pearson fue usada para evaluar la relación entre los cambios del reclutamiento de los MR y el incremento de la CRF. El nivel de significancia estadística fue aceptado con valor de probabilidad menor de 0,05 ($p < 0,05$).

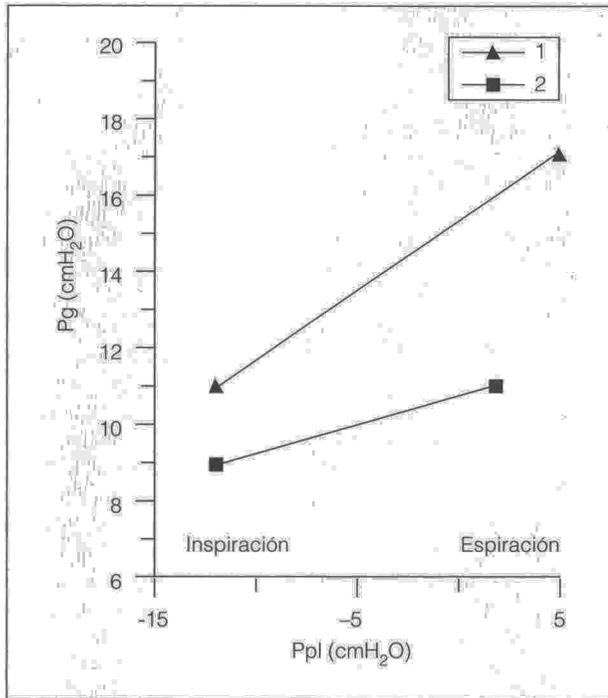


Fig. 1. Inicial (1) y posterior (2). Los cambios en las presiones gástrica y pleural muestran un incremento en la positividad de la pendiente en el tiempo.

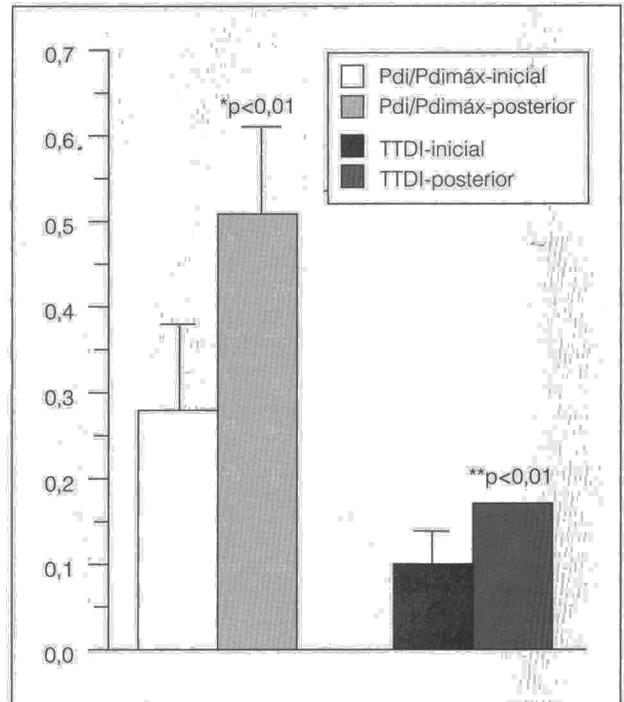


Fig. 2. Pdi/Pdimáx y TTDI inicial y posterior. Media \pm DE. * $p < 0,01$ frente a inicial; ** $p < 0,01$ frente a inicial.

Resultados

Las características clínicas y los resultados de las pruebas funcionales pulmonares de la evaluación inicial y subsecuente se encuentran descritas en la tabla I. En el tiempo se observó un incremento significativo en la CRF ($p < 0,05$), mientras que el $VEMS_1$ se mantuvo sin cambio. El valor de la relación P/T se mantuvo dentro de los límites normales (rango de 0,32 a 0,52).

El valor promedio de las presiones ventilatorias máximas (PImáx, PEmáx, Pplimáx, Pdimáx) se muestran en la tabla II. Estos valores estuvieron sustancialmente por debajo de los valores normales reportados en adultos sanos de la misma edad¹⁴. Las mediciones de la fuerza de los MR reportó una disminución significativa de la Pdimáx (de un valor inicial 83 ± 35 a 47 ± 16 cmH_2O), evaluación posterior; reducción del 57%; $p < 0,05$). Por otra parte los valores de las PImáx, Pplimáx, y PEmáx (tabla II) permanecieron sin cambios significativos.

Como se muestra en la figura 1, el reclutamiento de los músculos respiratorios cambió con un desplazamiento marcado hacia un mayor uso de los músculos accesorios y menor contribución del diafragma en la generación de la presión ventilatoria efectiva. En el tiempo Pg/Ppl cambió de un valor inicial anormal positivo a un valor aún más positivo (fig. 1). También se observó un incremento significativo en los valores de TTDI (de un valor inicial $0,10 \pm 0,30$ a $0,17 \pm 0,00$, evaluación posterior) y Pdi/Pdimáx (de un valor inicial $0,28 \pm 0,10$ a $0,51 \pm 0,1$, evaluación posterior), mientras que el valor de $Ppl/Pplmáx$ permaneció sin cambios (de un valor

TABLA I
Datos clínicos y función pulmonar en reposo

Estudio	Peso/talla	$VEMS_1$ (l)	CRF (l)
Inicial	$0,43 \pm 0,06$	$1,0 \pm 0,1$	$7,1 \pm 1,0$
Posterior	$0,43 \pm 0,07$	$0,8 \pm 0,3$	$8,9^* \pm 2,0$

$VEMS_1$: volumen espiratorio forzado en el primer segundo; CRF: capacidad residual funcional. * $p < 0,05$ frente a inicial.

TABLA II
Presiones ventilatorias máximas

Estudio	PImáx (cmH_2O)	PEmáx (cmH_2O)	Pplimáx (cmH_2O)	Pdimáx (cmH_2O)
Inicial	-56 ± 21	76 ± 30	-51 ± 21	83 ± 35
Posterior	-55 ± 25	87 ± 18	-56 ± 16	$47^* \pm 16$

PImáx: presión inspiratoria máxima; PEmáx: presión espiratoria máxima; Pplimáx: presión pleural inspiratoria máxima; Pdimáx: presión transdiafragmática máxima. * $p < 0,05$ frente a inicial.

inicial $0,26 \pm 0,13$ a $0,19 \pm 0,06$, evaluación posterior) (fig. 2). El incremento en el TTDI fue el resultado de la disminución significativa que se observó en la Pdimáx, ya que sólo se observaron mínimos cambios en la Pdi a volumen corriente.

Como se muestra en la figura 3, se observó que el cambio en el reclutamiento de los músculos respiratorios (Pg/Ppl), se relacionó directamente ($r = 0,87$; $p < 0,05$) con los cambios observados en la CRF (hiperinflación).

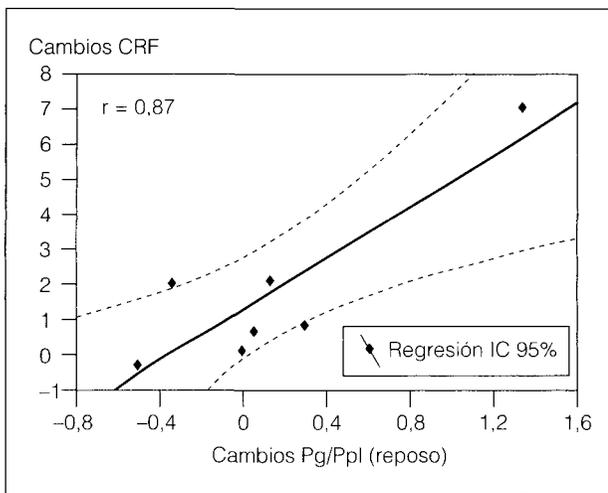


Fig. 3. Correlación entre los cambios de la capacidad residual funcional (CRF) y los cambios del reclutamiento de los músculos respiratorios (Pg/Ppl).

Discusión

Este estudio representa el primer estudio en la bibliografía sobre la progresión de la disfunción de los MR en pacientes con EPOC severa. Los hallazgos más importantes fueron: primero, las presiones ventilatorias máximas (PImáx, Pplimáx, PEmáx, Pdimáx) estaban marcadamente disminuidas con respecto a los valores obtenidos en adultos sanos de la misma edad. Segundo, en el tiempo, PImáx, Pplimáx, y PEmáx permanecieron sin cambios significativos, mientras Pdimáx disminuyó un 57% con respecto a su valor inicial. Tercero, existe un desplazamiento marcado hacia una contribución mayor de los músculos accesorios y menor del diafragma, en la generación de la presión ventilatoria efectiva, la cual está asociada a un incremento de la carga diafragmática (Pdi/Pdimáx y TTDI) y relacionada significativamente con los cambios de los volúmenes pulmonares (CRF).

Estudios anteriores han afirmado que la fuerza general de los músculos inspiratorios (PImáx) se encuentra disminuida en los pacientes con EPOC¹⁻³. Esto generalmente ha sido atribuido a los efectos adversos de la hiperinflación. Ventilar a volúmenes pulmonares anormalmente altos produce que los músculos inspiratorios particularmente el diafragma se acorten y operen en un segmento desfavorable de la curva longitud-tensión. La hiperinflación, por otra parte, modifica la geometría de los MR, en especial la del diafragma, la dirección de la retracción elástica de la pared torácica, y la posición de los arcos costales, disminuye las zonas de aposición de las fibras costales del diafragma, y compromete la irrigación de los MR⁶⁻¹².

Rochester y Braun reportaron en pacientes con EPOC que la disminución de la PImáx era explicada parcialmente por los efectos adversos de la hiperinflación. Encontraron que la longitud del diafragma explicaba sólo el 41% de la variación de la PImáx. Por lo tanto, sugieren que otros factores diferentes a la hiperin-

flación pudieran estar determinando la fuerza de los músculos inspiratorios³. Proponen que la debilidad muscular generalizada secundaria a hipoxemia, hiper-capnia, malnutrición, pérdida de peso, cor pulmonale o anomalías electrolíticas, pudieran ser otros determinantes de la fuerza de los MR.

A pesar de que teóricamente no existe desventaja mecánica para los músculos espiratorios en los pacientes con EPOC, se ha comunicado en algunos casos reducción de la PEmáx. Rochester y Braun afirmaron que la PEmáx se encontraba disminuida en el 50% de sus pacientes. Al mismo tiempo encontraron una alta correlación entre PImáx, Pplimáx, y PEmáx, la cual sugiere debilidad muscular generalizada³. Al igual que el estudio anterior, los pacientes tenían disminución de la fuerza general de los músculos inspiratorios y espiratorios (PImáx y PEmáx); sin embargo, el seguimiento prospectivo de estas presiones reveló que éstas se mantienen sin cambios en el tiempo, a pesar de la disminución marcada de la Pdimáx. Como esta última fue la única presión ventilatoria máxima que disminuyó en forma significativa, proponemos que el principal determinante de estos cambios es la desventaja mecánica en la cual se encuentra el diafragma por efecto de la hiperinflación. Por otra parte, el radio P/T de los pacientes se mantuvo sin cambios y dentro de los límites normales. Esto nos hace pensar que es mínimo el efecto de la malnutrición sobre la fuerza diafragmática.

El hallazgo de un deterioro progresivo de la función diafragmática con una función general de músculos inspiratorios relativamente preservada sugiere que la simple medición de la PImáx subestima el efecto de las intervenciones dirigidas a evaluar la función del diafragma. Esto tiene especial importancia en los pacientes con EPOC, en los cuales los músculos accesorios progresivamente compensan el deterioro de la disfunción diafragmática.

Previamente, demostramos que a medida que evoluciona la EPOC existe un cambio en el patrón de reclutamiento de los MR, de uno donde la presión ventilatoria es generada por el diafragma, a otro donde ésta depende principalmente del trabajo de los músculos accesorios²⁵. En este estudio²⁵, los cambios en el patrón de reclutamiento de los MR mostró una correlación directa con el grado de hiperinflación, y la obstrucción de las vías aéreas. Por otra parte, ninguna correlación se observó entre el patrón de reclutamiento de los MR y los índices nutricionales evaluados (P/T, y albúmina sérica). Los resultados del presente estudio confirman estos hallazgos y demuestran que a medida que progresa la enfermedad, y los volúmenes pulmonares aumentan, la generación de esta presión depende cada vez más del trabajo de los músculos accesorios.

Algunos estudios previos han reportado anomalía de los índices de carga muscular en pacientes con EPOC^{23,26,27}. Bellemare y Grassino reportaron un valor medio de TTDI en reposo de 0,05 (rango 0,01 a 0,12) en pacientes con EPOC, el cual representa un valor bajo de reserva funcional (el 33% del valor crítico para TTDI)²³. Los resultados de este estudio confirman la presencia de una carga intensa (TTDI, Pdi/Pdimáx),

pero además muestran que ésta se incrementa significativamente a medida que progresa la enfermedad. El componente responsable de esto es básicamente la disminución de la fuerza diafragmática (reserva de fuerza), pues no se observaron cambios en la carga actual.

En conclusión, este estudio demuestra que en pacientes con EPOC severa existen evidencias de disfunción diafragmática progresiva, la cual parece ser consecuencia primaria del efecto adverso de factores mecánicos como la hiperinflación, y no de otros factores como obstrucción de las vías aéreas y debilidad muscular generalizada. Es tentativo especular que si la fuerza inspiratoria general se mantiene (P_Imáx, P_{pl}máx), mientras se compromete progresivamente la función del diafragma por efecto del incremento de los volúmenes pulmonares, la reducción de dichos volúmenes debería producir un mejoramiento significativo de la función muscular.

BIBLIOGRAFÍA

1. Byrd RB, Hyatt RE. Maximal respiratory pressures in chronic obstructive lung disease. *Am Rev Respir Dis* 1968; 98: 848-856.
2. Decramer JM, Demedts M, Rochotte F, Billiet L. Maximal trans-respiratory pressures in obstructive lung disease. *Bull Eur Physiopathol Respir* 1980; 16: 479-490.
3. Rochester DF, Braun NM. Determinants of maximal inspiratory pressures in chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1985; 132: 42-47.
4. Farkas GA, Roussos CH. Adaptability of the hamster diaphragm to exercise and/or emphysema. *J Appl Physiol* 1982; 53: 1.263-1.272.
5. McCully KK, Faulkner JA. Length-tension relationship of mammalian diaphragm muscle. *J Appl Physiol* 1983; 54: 1.681-1.686.
6. Rahn H, Otis AB, Chadwick LE et al. The pressure-volume diagram of the thorax and lung. *Am J Physiol* 1946; 146: 161-178.
7. Marshall R. Relationships between stimulus and work of breathing at different lung volumes. *J Appl Physiol* 1962; 17: 917-921.
8. Sharp JT. The respiratory muscles in chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1986; 134: 1.089-1.091.
9. Sharp JT. The respiratory muscles in emphysema. *Clin Chest Med* 1983; 4: 421-432.
10. Mead J. Functional significance of the area of apposition of diaphragm to rib cage. *Am Rev Respir Dis* 1979; 119: 31-32.
11. Martin J, Powell E, Shore S et al. The role of respiratory muscles in the hyperinflation of bronchial asthma. *Am Rev Respir Dis* 1980; 121: 441-447.
12. Matthys H, Overrath G. Dynamics of gas and work of breathing in obstructive lung disease. *Bull Physiopath Respir* 1971; 7: 457-464.
13. Rochester DF, Arora NS. Respiratory muscle failure. *Med Clin North Am* 1983; 67: 573-597.
14. Black LF, Hyatt RE. Maximal respiratory pressures: normal values and relationship to age and sex. *Am Rev Respir Dis* 1969; 99: 696-702.
15. American Thoracic Society. 1995. Standards for the diagnosis and care of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *ATS statement. Am J Respir Crit Care Med* 152: 77-120.
16. American Thoracic Society. Standardization of spirometry 1987 update. *ATS statement. Am Rev Respir Dis* 1987; 136: 1.285-1.298.
17. Chermiak RM, Raber MD. Normal standards for ventilatory function using an automated wedge spirometer. *Am Rev Respir Dis* 1972; 106: 38-46.
18. Dubois AB, Bothelho SY, Bedell GN, Marshall R, Comroe JH. A rapid plethysmographic method for measuring thoracic gas volume: a comparison with a nitrogen washout method for measuring functional residual capacity in normal subjects. *J Clin Invest* 1956; 35: 322-326.
19. Bates DV, Macklem PT, Christie RU. *Respiratory function and disease* (2.ª ed.). Filadelfia: W.B. Saunders, 1971.
20. Milic-Emili J, Mead J, Turner JM. Topography of esophageal pressure as a function of posture man. *J Appl Physiol* 1964; 19: 212-216.
21. Laporta D, Grassino A. Assessment of Transdiaphragmatic pressure in humans. *J Appl Physiol* 1985; 53: 1.469-1.476.
22. Bellemare F, Grassino A. Effect pressure and timing of contraction on human diaphragm fatigue. *J Appl Physiol* 1982; 53: 1.190-1.195.
23. Bellemare F, Grassino A. Force reserve of the diaphragm in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *J Appl Physiol* 1983; 55: 8-13.
24. Hillman DR, Finucane KE. Respiratory pressure partitioning during quiet inspiration in unilateral and bilateral diaphragmatic weakness. *Am Rev Respir Dis* 1988; 137: 1.401-1.405.
25. Martínez FJ, Couser JI, Celli BR. Factors influencing ventilatory muscles recruitment in patients with chronic airway obstruction. *Am Rev Respir Dis* 1990; 142: 276-282.
26. Criner GJ, Celli BR. Ventilatory muscle recruitment in exercise with O₂ in obstructive patients with mild hypoxemia. *J Appl Physiol* 1987; 63: 195-200.
27. Bye PTB, Esau SA, Levy RD et al. Ventilatory muscle function during exercise in air and oxygen in patients with chronic airflow limitation. *Am Rev Respir Dis* 1985; 132: 236-240.