

# LA FATIGA DE LOS MUSCULOS RESPIRATORIOS

G. JUAN SAMPER, R. NAVARRO IVAÑEZ y J. LLORET SOLVES

Servicio de Neumología. Hospital General de Valencia.

## Introducción

El aparato respiratorio está compuesto básicamente por dos sistemas: un órgano en donde se produce el intercambio gaseoso (pulmones), y una bomba que ventila los pulmones. La bomba está compuesta por la pared torácica, los músculos respiratorios que la desplazan, los centros respiratorios que controlan los músculos, y los nervios que conectan los centros a los músculos<sup>1</sup>. Se ha dicho que estudiar la respiración sin tener en cuenta los músculos respiratorios sería como si no se mencionase el corazón al estudiar el aparato circulatorio<sup>2</sup>. Así, al igual que la insuficiencia cardíaca es consecuencia de la incapacidad del miocardio, bien por fallo propio o por una carga externa excesiva para continuar bombeando sangre, la insuficiencia respiratoria se desarrolla habitualmente porque el balance entre la impedancia del aparato respiratorio y el poder muscular para superarla se decanta a favor del primer factor.

Esta revisión va a tratar del fallo de la bomba debida a la fatiga de los músculos respiratorios, estudiando sus mecanismos de producción, factores predisponentes, métodos de detección y posibilidades de tratamiento.

## Definición

La fatiga se define como la incapacidad de un músculo para mantener la fuerza requerida o esperada después de contracciones continuas o repetidas. Como primera aproximación, en el aparato respiratorio, se define como la incapacidad para continuar generando suficiente presión para mantener la ventilación alveolar. La fatiga no se debe confundir con debilidad muscular, que consiste en incapacidad para desarrollar la fuerza esperada, en lugar de la incapacidad para mantenerla<sup>3</sup>.

## Mecanismo de producción

La fatiga muscular es un fenómeno complejo que resulta de interacciones entre procesos que

afectan al sistema nervioso central, transmisión eléctrica neuromuscular, mecanismo contráctil y aporte energético al músculo. Está determinada por la fuerza generada, la intensidad a la cual se produce la contracción, y por el número y duración de las pausas entre las contracciones. En el músculo esquelético, la fuerza de una contracción máxima mantenida voluntariamente (CMV), cae en 1%/seg en el primer minuto<sup>4,5</sup> y tiende a estabilizarse alrededor del 10-30% de la fuerza inicial<sup>6</sup> (fig. 1). Si se introducen pausas entre las contracciones o éstas son de menor intensidad, la caída de la fuerza de contracción se enlentece<sup>7</sup>. El tiempo de resistencia, definido como el tiempo que un músculo es capaz de mantener la fuerza inicial, está inversamente relacionado con el ciclo de contracción (relación del tiempo en que el músculo se está contrayendo y el tiempo total) y con la fracción de la fuerza máxima a la cual se está contrayendo.

En el diafragma, el tiempo de resistencia a la fatiga (Tlim) está también relacionado inversamente con el ciclo de contracción, tiempo inspira-

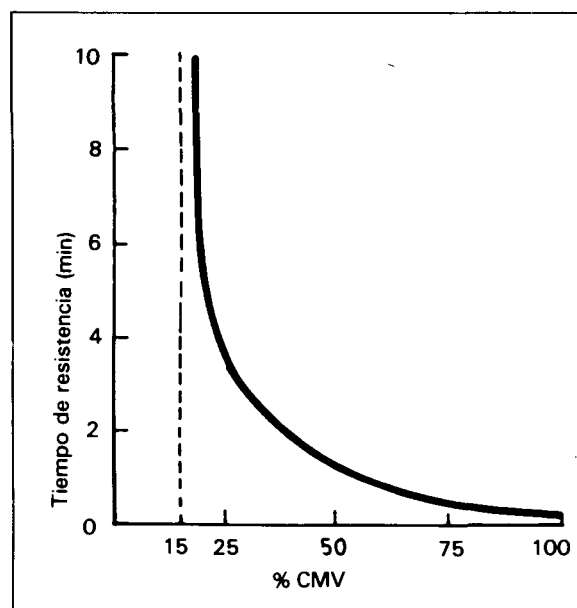
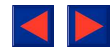


Fig. 1. Relación entre la fuerza muscular (expresada como porcentaje de contracción máxima voluntaria: CMV) y el tiempo de resistencia a la fatiga, durante una contracción isométrica mantenida. La línea de trazo discontinuo representa el umbral de fatiga. Adaptado de Rohmert<sup>6</sup>.

Recibido el 25-2-1986 y aceptado el 2-4-1986.



torio/tiempo total ( $T_i/T_{tot}$ ) y con la fuerza de contracción, presión transdiafragmática/presión transdiafragmática máxima ( $P_{di}/P_{dimax}$ ), cuyo producto se conoce como índice de tensión tiempo<sup>8</sup>. Recientemente Bellemare y Grassino<sup>9</sup> han estudiado esta relación haciendo respirar a sujetos normales con un patrón respiratorio fijo durante 45 minutos o hasta que la  $P_{di}$  no se pudo mantener más al nivel fijado. Observaron que  $T_{lim}$  estaba inversamente relacionado con  $P_{di}$  y  $T_i/T_{tot}$  y por ello con su producto, siguiendo una función expresada por una hipérbola cuadrática.  $P_{di}/P_{dimax}$  multiplicado por  $T_i/T_{tot}$  representa el índice tensión-tiempo del diafragma (TTdi). El TTdi que se puede mantener más de 45 minutos es 0,15 y por encima del mismo  $T_{lim}$  disminuye a medida que aumenta TTdi (fig. 2).

### Diagnóstico de la fatiga de los músculos respiratorios

Por la situación y el tamaño de los músculos respiratorios, ni la biopsia muscular ni los niveles de ácido láctico en sangre son útiles para diagnosticar la fatiga muscular. Los test más aceptados son:

1. Curva fuerza-frecuencia: Aubier et al<sup>10</sup> han estudiado los efectos de la fatiga del diafragma en la relación fuerza-frecuencia del mismo, obtenida por estimulación eléctrica percutánea del nervio frénico a su paso por el cuello. Se observa que cuando el diafragma está fatigado, manteniendo el mismo estiramiento muscular y la misma configuración de la caja torácica, para una determinada frecuencia se obtiene menos fuerza que cuando el músculo está descansado (fig. 3). En el proceso de recuperación de la curva fuerza-frecuencia se observa que las presiones que originan las altas frecuencias se recuperan en minutos, mientras que las presiones que originan las bajas frecuencias tardan horas o días en recuperarse. Así, se distinguen dos tipos de fatiga, la de alta frecuencia, debida probablemente a la depleción de fosfatos de alta energía, y afectación de la unión neuromuscular; y la de baja frecuencia<sup>11</sup> debida a afectación del proceso de excitación-contracción probablemente por disminución de la liberación de  $Ca^{++}$  o afectación de la transmisión en el sistema tubular de la fibra muscular<sup>3</sup>. Para Aubier<sup>10</sup>, en los pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), debido a que están sometidos crónicamente a cargas inspiratorias internas con una posición desfavorable de sus músculos inspiratorios, podría darse este tipo de fatiga de baja frecuencia crónicamente, y dado que la frecuencia de estimulación normal del diafragma es de 25-30 Hz<sup>12</sup>, la presión pleural no alcanzaría el nivel necesario para ventilar adecuadamente el pulmón, produciéndose insuficiencia respiratoria global crónica. En este sentido Mox-

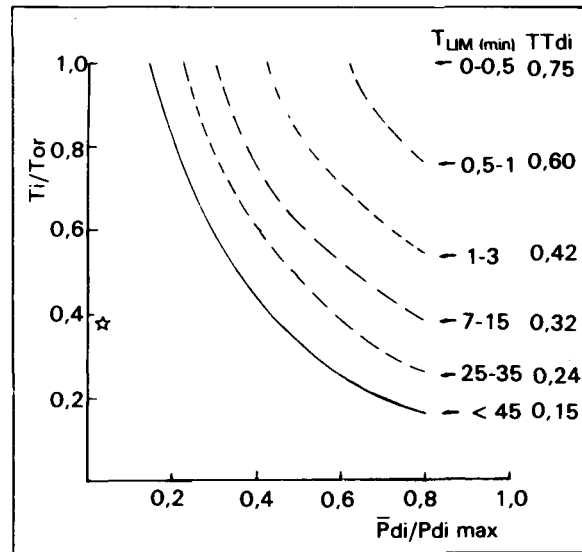


Fig. 2. Diagrama de curvas con el mismo TTdi y por tanto  $T_{lim}$ . Se muestran también la relación entre  $T_i/T_{tot}$  y  $P_{di}/P_{dimax}$ . La estrella representa el  $P_{di}/P_{dimax}$  y  $T_i/T_{tot}$  al cual se está contrayendo el diafragma de un sujeto normal respirando en reposo. Adaptado de Bellemare y Grassino<sup>9</sup>.

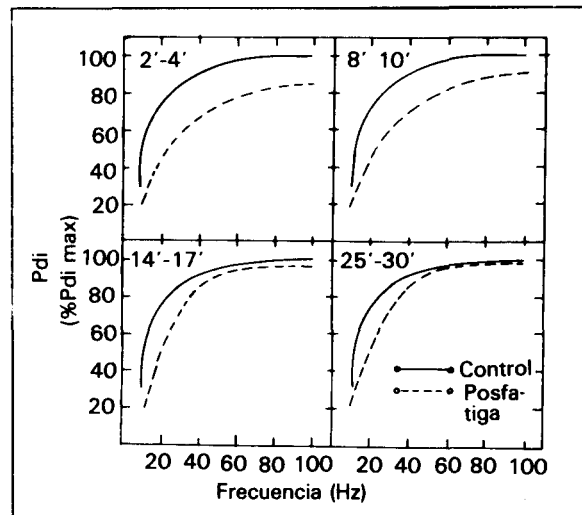


Fig. 3. Evolución en el tiempo de la relación entre  $P_{di}$  (expresada como porcentaje de  $P_{dimax}$ ) y la frecuencia de estimulación (expresada en Hz). Las líneas de trazo continuo (control) representan los valores obtenidos con el músculo descansado. Las líneas de trazo discontinuo (posfatiga) representan los valores obtenidos a los 2-4, 8-10, 14-17 y 25-30 minutos después de la fatiga. Adaptado de Aubier et al<sup>10</sup>.

ham et al<sup>13</sup> han demostrado una reducción de la respuesta al  $CO_2$  en sujetos con fatiga muscular de baja frecuencia. Esta técnica de estudio de la curva fuerza-frecuencia en el hombre no es fácil de aplicar, requiere un alto grado de colaboración, hay que aplicar un corsé en el abdomen para mantener la configuración del diafragma y minimizar el desplazamiento del músculo durante la contracción y a menudo se estimulan otros nervios y músculos situados en el cuello, produciéndose sensaciones muy desagradables.

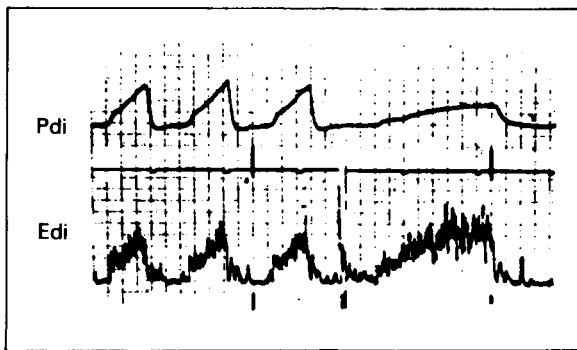
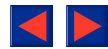


Fig. 4. El trazado superior representa la Pdi y el inferior el EMG diafragmático integrado (Edi). Obsérvese que en la segunda parte del trazado ha aumentado la relación Edi/Pdi indicando una menor eficacia neuromecánica del diafragma. Adaptado de Aubier et al<sup>22</sup>.

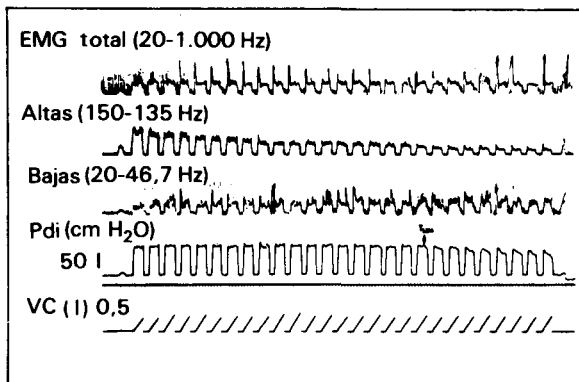


Fig. 5. Registro poligráfico de una respiración fatigante con una Pdi mantenida a 75 % Pdimax y un  $Ti/Ttot$  de 0,6. El trazado superior representa el EMG total integrado (banda de frecuencias de 20-1.000 Hz). En el segundo trazado se representa el EMG integrado de las altas frecuencias (banda de frecuencias de 150-350 Hz). En el tercer trazado se representa el EMG integrado de las bajas frecuencias (banda de frecuencias de 20-46,7 Hz). Obsérvese la caída de la relación entre altas y bajas frecuencias del EMG que precede a la caída de la Pdi. Vc es el volumen corriente. Adaptado de Bellemare y Grassino<sup>17</sup>.

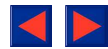
2. Relación entre EMG integrado y la fuerza que origina. En el diafragma, la presión (Pdi) que origina una determinada actividad eléctrica (Edi), va a depender de su geometría, que a su vez depende de la configuración de la pared toracoabdominal. Grassino et al<sup>14</sup> usando magnetómetros han podido determinar que la relación Edi/Pdi depende de la configuración toracoabdominal y fundamentalmente de cambios en el volumen abdominal que son los que mejor reflejan el acortamiento del diafragma. La relación Edi/Pdi depende también de la velocidad de longitud del diafragma<sup>15</sup>, de tal manera que a mayor velocidad de acortamiento, determinada fundamentalmente por la velocidad de desplazamiento de la pared abdominal, mayor relación Edi/Pdi. Así pues, si se mantiene la misma configuración toracoabdominal y la misma velocidad de contracción del diafragma (habitualmente se trabaja con contracciones isométricas) un aumento de la relación Edi/Pdi indicará una menor eficacia neuromecá-

nica del diafragma que traduce debilidad muscular producida o no por fatiga muscular (fig. 4).

3. Relación entre altas y bajas frecuencias del EMG. Gross et al<sup>16</sup> estudiaron los efectos de la presión generada por los músculos respiratorios en el espectro de frecuencias del EMG. Se estudiaron tres niveles de Pdi: 25 %, 50 % y 75 % Pdimax. A 25 % Pdimax no se observaron cambios en el espectro del EMG, pero a 50 y 75 % Pdimax se observó un progresivo desplazamiento del espectro del EMG hacia las bajas frecuencias (fig. 5). La velocidad de este cambio fue mayor a 75 % Pdimax que a 50 % Pdimax. Además este cambio en el espectro del EMG sucedió a las 5-10 respiraciones, mucho antes de que el músculo fallase como generador de fuerza. Estos resultados sugieren que el análisis de frecuencias del EMG se puede usar para evaluar el estado de fatiga de los músculos respiratorios. Este método tiene la ventaja de no ser invasivo, ya que el EMG se puede recoger con electrodos de superficie, permite estudiar el estado del músculo respiración por respiración, y observar los cambios en el proceso de fatiga durante un largo período de tiempo. Además el registro del EMG se puede hacer mientras el sujeto respira espontáneamente y sin interrupciones por estímulos extraños. Bellemare y Grassino<sup>17</sup> han estudiado los cambios en el espectro de frecuencias del EMG de voluntarios normales respirando a través de resistencias inspiratorias. Calcularon la velocidad de la caída de la relación de altas (150-350 Hz) y bajas frecuencias (20-46,7 Hz), a lo que llamaron constante de tiempo del proceso de fatiga (Tf). Encontraron que Tf estaba siempre relacionada con el TTdi siguiendo una relación hiperbólica. Los valores de Tf estaban directamente relacionados con el tiempo que el sujeto era capaz de mantener un determinado patrón respiratorio (Tlim). Concluye así Bellemare que los cambios en el EMG y Tlim están relacionados entre sí y son expresión de los cambios metabólicos inducidos por el patrón de contracción fatigante.

4. Velocidad de relajación. Esau et al<sup>18</sup> han encontrado que en el diafragma fatigado, la velocidad de relajación disminuye, y lo hace de manera paralela al desplazamiento del espectro de frecuencias del EMG hacia las bajas frecuencias, es decir, directamente relacionado con el TTdi. En cuanto al mecanismo por el que se produce este hecho parece ser que es a través de la disminución de la cantidad de ATP del músculo<sup>19</sup>.

5. Signos clínicos. También hay signos clínicos que pueden sugerir la presencia de fatiga de los músculos respiratorios. Entre ellos, el movimiento paradójico del abdomen durante la parálisis o fatiga del diafragma, movimientos desordenados de la pared abdominal<sup>20</sup>, alternancia en la contracción de los músculos intercostales y diafragma, y respiración rápida y superficial.



6. Volúmenes pulmonares. Cambios en los volúmenes pulmonares nos pueden indicar debilidad de los músculos respiratorios producida o no por fatiga. Así, si la mecánica pulmonar y de la caja torácica son normales, una disminución de la capacidad pulmonar total y capacidad vital, con aumento del volumen residual son indicativos de debilidad muscular respiratoria.

### Factores predisponentes a la fatiga de los músculos respiratorios

En pacientes con EPOC los músculos respiratorios y en particular el diafragma están en una posición mecánica poco ventajosa debido a que por hiperinsuflación pulmonar están acortados y el diafragma aplanado. Como consecuencia, la  $P_{dimax}$  está disminuida y además debido al aumento de la impedancia inspiratoria, para mantener el volumen corriente la  $P_{di}$  necesaria es mayor, disminuyendo de manera importante la fuerza de reserva del diafragma. Así Bellemare<sup>21</sup> (fig. 6) ha determinado el  $TT_{di}$  que necesitaban 20 pacientes con EPOC, para mantener la ventilación basal. Este osciló entre 0,01 y 0,12 con una media de 0,05 (en los sujetos normales es de 0,0005 y a 0,01) y aumentó en función de la resistencia de las vías aéreas. Imponiendo diversos patrones respiratorios a estos pacientes se observó que pequeñas modificaciones del mismo les hacían entrar en un  $TT_{di}$  mayor de 0,15 por lo que se producía un cambio en el espectro de frecuencias del EMG indicativo de fatiga del diafragma. Por ello concluyó que la fuerza de reserva del diafragma está disminuida en los pacientes con EPOC por un aumento del  $TT_{di}$  en la respiración basal relacionado con aumento de resistencia de vías aéreas y que la fuerza de reserva es usada en relativamente pequeñas modificaciones del ciclo respiratorio.

La fatiga muscular ocurre también cuando la demanda de energía por el músculo supera la capacidad de aporte por la sangre. Así el shock, como han demostrado Aubier et al<sup>22</sup> en shock por taponamiento pericárdico y Hussain et al en shock séptico<sup>23</sup>, predispone a la fatiga del diafragma por la disminución del flujo sanguíneo al músculo. Un efecto similar tendría la anemia y la hipoxemia<sup>24</sup>.

También la disminución de la presión máxima que un músculo es capaz de realizar le predispone a la fatiga. En el aparato respiratorio sería la atrofia muscular respiratoria que se ve después de largos períodos de ventilación mecánica, enfermedades neuromusculares (miastenia), desnutrición intensa<sup>25</sup>, inmadurez del diafragma e hiperinsuflación pulmonar<sup>26</sup> y debilidad muscular en la EPOC<sup>27</sup>.

Los cambios en el medio interno también influ-

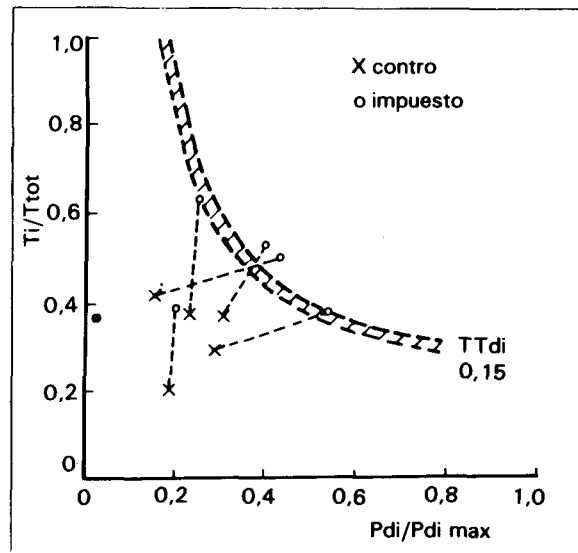


Fig. 6. Relación entre el  $Ti/T_{tot}$  y  $P_{di}/P_{di\max}$  de 5 pacientes con EPOC durante respiración espontánea (x) y durante el patrón impuesto (o). En 4 de ellos se sobrepasó el umbral de fatiga. (●) representa el  $P_{di}/P_{di\max}$  y  $Ti/T_{tot}$  al cual se contrae el diafragma de un sujeto normal respirando en reposo. Adaptado de Bellemare<sup>21</sup>.

yen en la fatigabilidad y contractilidad del diafragma. Así, se ha demostrado en perros<sup>28</sup> y humanos<sup>29</sup> que la acidosis respiratoria disminuye la contractilidad diafragmática y favorece el desarrollo de fatiga. Este hecho tiene importantes implicaciones para entender el desarrollo de la insuficiencia respiratoria global en muchos procesos y la importancia de la ventilación mecánica, que no sólo proporciona tiempo para que los músculos se recuperen de la fatiga, sino que también mejora su capacidad contráctil al corregir la acidosis respiratoria. También la hipocalcemia<sup>30</sup>, hipofosfatemia<sup>31</sup> e hipomagnesemia<sup>32</sup> y algunos agentes antimicrobianos con efecto curare<sup>33</sup>, disminuyen la contractilidad de los músculos respiratorios y por ello favorecen el desarrollo de fatiga.

### Posibilidades de tratamiento

Naturalmente, cuando el músculo ya está fatigado, el tratamiento de elección es dejarlo descansar. En perros en shock<sup>22</sup> la ventilación mecánica hace que haya más flujo disponible para otros órganos e impide que el metabolismo anaeróbico de los músculos respiratorios produzca un aumento de ácido láctico que les llevaría finalmente a claudicar. También, la corrección de la hipoxemia<sup>34</sup>, acidosis respiratoria<sup>35</sup> y alteraciones metabólicas antes mencionadas, hacen al músculo más difícilmente fatigable. Algunos agentes farmacológicos pueden aumentar la contractilidad y el tiempo de resistencia a la fatiga, como ocurre con la cafeína<sup>36</sup>, isoproterenol<sup>37</sup>, y aminofilina<sup>38-41</sup>.



Otra posibilidad de tratamiento que no incide directamente en los músculos sería aliviarlos de su sobrecarga con medidas que disminuyen la impedancia del aparato respiratorio (broncodilatadores, antibióticos, cardiotónicos, etc.).

También los músculos respiratorios, al igual que los demás músculos esqueléticos, pueden aumentar su fuerza y su resistencia a la fatiga con un entrenamiento adecuado. Así se ha observado un aumento del 55 % de la fuerza de los músculos respiratorios en sujetos que practicaron repetidas maniobras inspiratorias estáticas máximas<sup>42</sup> y en tetrapléjicos<sup>43</sup> respirando a través de resistencias inspiratorias por cortos períodos de tiempo cada día durante 6-8 semanas. Pardy et al<sup>44</sup> demostraron que el entrenamiento de los músculos inspiratorios, merced al uso de cargas inspiratorias mínimamente fatigantes en sesiones de 15 minutos dos veces al día, mejoraba la capacidad contráctil de los músculos inspiratorios de los pacientes con EPOC, y que este programa era más barato, sencillo y eficaz que los métodos clásicos de fisioterapia. Más recientemente Chen et al<sup>45</sup> han encontrado que si bien el entrenamiento muscular respirando contra resistencia mejora la resistencia muscular a la fatiga y la fuerza muscular, no tiene ninguna acción sobre la capacidad de ejercicio ni sobre los parámetros de función respiratoria. En pacientes con dificultades de desconexión del respirador, el entrenamiento muscular respirando contra resistencia también puede ser útil permitiendo en algunos casos la desconexión definitiva<sup>46</sup>. Otro tipo de ejercicio es la hiperventilación isocápnica que usada en pacientes con EPOC, produce<sup>47</sup> un aumento de la ventilación máxima voluntaria, consumo máximo de oxígeno, ventilación máxima al ejercicio y capacidad de ejercicio medida por el test de 12 minutos marcha.

Por último, ante la posibilidad de que realmente exista una fatiga de baja frecuencia en los pacientes con insuficiencia respiratoria global crónica, se ha ensayado el uso de ventilación asistida con respiradores corporales. Rochester et al<sup>48</sup> han demostrado que al poner a estos pacientes en un respirador corporal, hay una completa abolición de la actividad eléctrica del diafragma, que no tiene relación con el nivel de PaCO<sub>2</sub>, y con ella la sensación de disnea desaparece completamente. Se postula, que al dejar en reposo durante algunas horas a los músculos respiratorios, después éstos estarían en mejores condiciones de contractilidad y resistencia a la fatiga. Esto ha sido demostrado por Marino et al<sup>49</sup> que encuentran una mejoría clínica, en gases arteriales y en la capacidad contráctil de los músculos respiratorios, medida con la presión inspiratoria y espiratoria máximas, en pacientes con EPOC sometidos a 4 a 6 horas al día de ventilación mecánica intermitente.

El problema surge cuando hay que definir concretamente en qué situaciones hay que entrenar y

cuándo hay que dejar descansar al músculo. Parece claro que en pacientes poco evolucionados y en sujetos normales el entrenamiento mejora la capacidad contráctil y la resistencia a la fatiga, pero en pacientes con EPOC muy evolucionada el entrenamiento puede ser nocivo y producir lesiones musculares. En estos pacientes, que son precisamente los más necesitados de un reposo o de un entrenamiento muscular específico, no hay datos suficientes para asegurar quiénes van a beneficiarse del reposo o del entrenamiento. Queda abierto un importante campo de investigación clínica que es de esperar proporcione respuestas más concretas en este acuciante problema.

### Conclusiones y perspectivas futuras

Aunque se lleva únicamente una decena de años estudiando la fatiga de los músculos respiratorios, los avances logrados son importantes. Así, se puede afirmar incuestionablemente que la fatiga realmente existe y que puede jugar un papel en la insuficiencia respiratoria. También se ha avanzado en el estudio de sus mecanismos de producción, resaltando aquí la importancia del índice de tensión-tiempo. Se conocen mejor las alteraciones mecánicas, particularmente la hiperinsuflación pulmonar, y metabólicas, sobre todo la acidosis, que favorecen el desarrollo de fatiga. Se ha resaltado la importancia de mantener un flujo sanguíneo adecuado al diafragma, que si no se tiene en cuenta en pacientes en shock va a provocar que fallezcan por insuficiencia respiratoria o por isquemia de órganos vitales al restarles flujo sanguíneo mientras el diafragma se siga contrayendo. También ha quedado demostrado que algunas drogas como el isoproterenol y la teofilina y que algunas veces el reposo y otras el ejercicio muscular, favorecen la contractilidad diafragmática.

Sin embargo, son muchas las respuestas que quedan por contestar y que son motivo de las últimas publicaciones en este campo. Entre ellas: las relaciones entre fatiga de los músculos respiratorios y disnea; tratar de encontrar un test diagnóstico más sencillo y manejable que los descritos; progresar en la farmacología de la fatiga muscular; conocer con exactitud en qué pacientes hay que entrenar los músculos y con qué tipo de ejercicio y cuándo hay que dejarlos descansar; y por fin tratar de aplicar los conocimientos de la fatiga muscular a los intentos de extubación de los pacientes sometidos a ventilación mecánica prolongada.

### BIBLIOGRAFIA

1. Derenne JPH, Macklem PT, Roussos Ch. The respiratory muscles: Mechanics, Control and Pathophysiology. *Am Rev Respir Dis* 1978; 118:119-133, 373-390, 581-601.



2. Sharp JT. Respiratory muscles: a review of old and newer concepts. *Lung* 1980; 157:185-199.
3. Edwards RHT. Human muscle function and fatigue. En: Porter R and Whelan J, ed. *Human muscle fatigue: physiological mechanisms*. Ciba Foundation Symposium 82. London, Pitman Medical 1981; 1-8.
4. Merton PA. Voluntary strength and fatigue. *J Physiol (London)* 1954; 123:553-564.
5. Stephens JA, Taylor A. Fatigue of maintained voluntary contraction in man. *J Physiol (London)* 1972; 220:1-18.
6. Rohmert W. Ermittlung von Erholung-spausen für statische Arbeit des Menschen. *Int Z Angew Pysiol* 1960; 18:123.
7. Rodboard S, Bakay-Pragnay E. Contraction frequency, blood supply and muscle pain. *J Appl Physiol* 1968; 24:142-147.
8. Tenney SM, Reese RE. The ability to sustain great breathing efforts. *Respiration Physiol* 1968; 5:187-201.
9. Bellemare F, Grassino A. Effect of pressure and timing of contraction on human diaphragm fatigue. *J Appl Physiol: Respirat Environ Exercise Physiol* 1982; 53(5):1190-1195.
10. Aubier M, Farkas G, De Troyer, Mozes R, Roussos Ch. Detection of diaphragmatic fatigue in man by phrenic stimulation. *J Appl Physiol: Respirat Environ Exercise Physiol* 1981; 50:538-544.
11. Edwards RHT, Hill DK, Jones DA, Merton PA. Fatigue of long duration in human skeletal muscle after exercise. *J Physiol (London)* 1977; 272:769-778.
12. Grimby G, Goldman MD, Mead J. Respiratory muscle action inferred from rib cage and abdominal V-P partitioning. *J Appl Physiol* 1976; 41:739-751.
13. Moxham J, Wiles CM, Newhan D, Spiro SG, Edwards RHT. Respiratory muscle fatigue reduces the ventilatory response to carbon dioxide. *Clin Sci* 1981; 62:102.
14. Grassino A, Goldman MD, Mead J, Sears TA. Mechanics of the human diaphragm during voluntary contraction: statics. *J Appl Physiol: Respirat Environ Exercise Physiol* 1978; 44:829-839.
15. Goldman MD, Grassino A, Mead J, Sears TA. Mechanics of the human diaphragm during voluntary contraction: dynamics. *J Appl Physiol: Respirat Environ Exercise Physiol* 1978; 44:840-848.
16. Gross D, Grassino A, Ross WRD, Macklem PT. Electromyogram pattern of diaphragmatic fatigue. *J Appl Physiol: Respirat Environ Exercise Physiol* 1979; 46:1-7.
17. Bellemare F, Grassino A. Evaluation of human diaphragmatic fatigue. *J Appl Physiol: Respirat Environ Exercise Physiol* 1982; 53:1196-1206.
18. Esau Sa, Bellemare F, Grassino A, Permut S, Roussos Ch, Pardy RL. Changes in relaxation rate with diaphragmatic fatigue in man. *J Appl Physiol: Respirat Environ Exercise Physiol* 1983; 54:1182-1186.
19. Edwards RHT, Hill DK, Jones DA: Metabolic changes associated with the slowing of relaxation in fatigued mouse muscle. *J Physiol (London)* 1975; 251:287-301.
20. Cohen CA, Zigelbaum G, Gross D, Roussos CH, Macklem PT. Clinical manifestations of inspiratory muscle fatigue. *Am J Med* 1982; 73:308-316.
21. Bellemare F. Diaphragmatic fatigue: mechanisms and assessment. Tesis Doctoral presentada en la McGill University, Montreal (Canadá), 1982.
22. Aubier M, Trippebach T, Roussos Ch. Respiratory muscle failure during cardiogenic shock. *J Appl Physiol* 1981; 51:499-508.
23. Hussain SNA, Simkus G, Roussos Ch. Respiratory muscle fatigue: a cause of ventilatory failure in septic shock. *J Appl Physiol* 1985; 58:2033-2040.
24. Jardin J, Farkas G, Prefaut C, Thomas D, Macklem PT, Roussos Ch. The failing inspiratory muscles under normoxic and hypoxic conditions. *Am Rev Respir Dis* 1981; 124:274-279.
25. Arora NS, Rochester DF. Respiratory muscle strength and maximal voluntary ventilation in undernourished patients. *Am Rev Respir Dis* 1982; 126:5-8.
26. Roussos Ch, Fixley M, Gross D, Macklem PT. Fatigue of inspiratory muscles and their synergic behavior. *J Appl Physiol: Respirat Environ Exercise Physiol* 1979; 46:897-904.
27. Rochester DF, Braun NMT. Determinants of maximal inspiratory pressure in chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1985; 132:42-47.
28. Schnader JY, Juan G, Howell S, Fitzgerald R, Roussos Ch. Arterial CO<sub>2</sub> partial pressure affects diaphragmatic function. *J Appl Physiol* 1985; 58:823-829.
29. Juan G, Calverly P, Talamo C, Schnader J, Roussos Ch. Effect of carbon dioxide on diaphragmatic function in human beings. *N Engl J Med* 1984; 310:874-879.
30. Aubier M, Viires N, Piquet J, Murciano D, Blanchet F, Marty Ch, Gherardi R, Pariente R. Effects of hypocalcemia on diaphragmatic strength generation. *J Appl Physiol* 1985; 58:2054-2061.
31. Aubier N, Murciano D, Lecognic Y, Viires N, Jacques Y, Squara P, Pariente R. Effect of hypophosphatemia on diaphragmatic contractility in patients with acute respiratory failure. *N Engl J Med* 1985; 313:420-424.
32. Dhingra S, Solven F, Wilson A, McCarthy DS. Hypomagnesemia and respiratory muscle power. *Am Rev Respir Dis* 1984; 129:497-498.
33. Antibiotic induced myasthenia. Editorial. *J Am Med Assoc* 1968; 204:164-165.
34. Bye PTP, Esau SA, Levy RD, Shiner RJ, Macklem PT, Martin JG, Pardy RL. Ventilatory muscle function during exercise in air and oxygen in patients with chronic air-flow limitation. *Am Rev Respir Dis* 1985; 132:236-240.
35. Schnader JY, Juan G, Howell S, Roussos Ch. Effects of acute changes in Pco<sub>2</sub> on the contractility of the diaphragm in dog. (Abstract) *Am Rev Respir Dis* 1983; 127:232.
36. Supinski GS, Chandler Deal EJr, Kelsen SG. The effects of caffeine and theophylline on diaphragm contractility. *Am Rev Respir Dis* 1984; 130:429-433.
37. Howell S, Roussos Ch. Isoproterenol an aminophylline improve contractility of fatigued canine diaphragm. *Am Rev Respir Dis* 1984; 129:118-124.
38. Sigrist S, Thomas D, Howell S, Roussos Ch. The effect of aminophylline in inspiratory muscle contractility. *Am Rev Respir Dis* 1982; 126:46-50.
39. Aubier M, De Torreyer A, Sampson M, Macklem PT, Roussos Ch. Aminophylline improves diaphragmatic contractility. *N Engl J Med* 1981; 305:249-252.
40. Murciano D, Aubier M, Lecocguic Y, Pariente R. Effects of theophylline on diaphragmatic strength and fatigue in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 1984; 311:349-353.
41. Howell S, Fitzgerald RS, Roussos Ch. Effects of aminophylline, isoproterenol, and neostigmine on hypercapnic depression of diaphragmatic contractility. *Am Rev Respir Dis* 1985; 132:241-247.
42. Leith DH, Broadley M. Ventilatory muscle strength and endurance training. *J Appl Physiol* 1976; 41:508-516.
43. Gross D, Ladd HW, Riley EJ, Macklem PT, Grassino A. The effect of training on strength and endurance of the diaphragm in quadriplegia. *Am J Med* 1980; 68:27-35.
44. Pardy RL, Rivington RN, Despas PJ, Macklem PT. Inspiratory muscle training compared with physiotherapy in patients with chronic airflow limitation. *Am Rev Respir Dis* 1981; 123:421-425.
45. Chen H, Dukes R, Martin BJ. Inspiratory muscle training in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1985; 131:251-255.
46. Aldrich TK, Karpel JP. Inspiratory muscle resistive training in respiratory failure. *Am Rev Respir Dis* 1985; 131:461-462.
47. Belman MJ, Mittman C. Ventilatory muscle training improves exercise endurance in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1980; 121:273-280.
48. Rochester DF, Braun NMT, Laine S. Diaphragmatic energy expenditure in chronic respiratory failure. *Am J Med* 1977; 63:223-232.
49. Marino W, Braun NMT. Reversal of the sequelae of respiratory muscle fatigue by intermittent mechanical ventilation. (Abstract) *Am Rev Respir Dis* 1982; 125:85.