
CONTROL DE LA VENTILACION EN LA OBSTRUCCION CRONICA AL FLUJO AEREO

E. BENLLOCH GARCIA, B. TOGORES SOLIVELLAS
y V. MARCO MARTINEZ

Servicio de Neumología.
Departamento de Medicina Interna.
Ciudad Sanitaria de la S.S. «La Fe».
Valencia.

Introducción

La regulación de la ventilación es un proceso integrado de control por el que el individuo normal mantiene dentro de unos estrechos límites los gases sanguíneos y el pH, bajo una amplia gama de condiciones de demanda metabólica, esfuerzo muscular y/o cambios atmosféricos. Este control implica componentes neurales, musculares y químicos fundamentalmente, cuya compleja interacción regula los cambios y ajustes necesarios de la ventilación en cada condición¹.

Recientemente se han descrito métodos para analizar diversos aspectos del control de la respiración²⁻⁸, y los esfuerzos de las distintas escuelas tienden en la actualidad al desarrollo o utilización de métodos que permitan estimar de forma simultánea los componentes neurales, musculares y ventilatorios, para obtener una visión más global de un mecanismo regulador tan complejo¹.

De los métodos últimamente descritos, tal vez sean el estudio de la presión de oclusión⁴ y el análisis de los distintos componentes del patrón respiratorio de reposo⁵ los que con más facilidad puedan

ser aplicados a la clínica, siendo los conceptos surgidos de este análisis una importante y prometedoría vía de investigación⁹.

En el presente trabajo pretendemos realizar un estudio de la regulación de la respiración en sujetos con obstrucción crónica al flujo aéreo, analizando el patrón ventilatorio de reposo y la presión de oclusión, y las variaciones que sobre ellos induce la estimulación con CO₂.

Material y métodos

Se estudiaron 29 pacientes afectados de obstrucción crónica al flujo aéreo (OCFA) que estaban siendo controlados de forma ambulatoria, que en el momento del estudio se hallaban en fase estable y habiendo transcurrido al menos un mes de la última agudización. Todos requerían tratamiento broncodilatador y once precisaban esteroides habitualmente. Todos presentaban hipoxia en reposo en relación con su edad¹⁰. Estos pacientes se dividieron en dos grupos según presentaran normocapnia (grupo II) o hipercapnia crónica (grupo III). Como grupo de referencia se estudió un conjunto de 20 sujetos normales, voluntarios reclutados entre el personal del hospital (grupo I). Las características antropométricas, espirográficas y gasométricas de los distintos grupos se resumen en la tabla I.

Para valorar el control de la ventilación se realizaron en todos los sujetos medidas de la ventilación y la presión de oclusión (P₁₀₀) durante la respiración basal y durante un test de hipercapnia progresiva. En ambas circunstancias se alternaron las me-

TABLA I
Características somáticas y situación espirográfica y gasométrica de los grupos estudiados (promedio ± sem*)

	GRUPO I	GRUPO II	GRUPO III
N.º	20	20	9
Varones	15	19	9
Hembras	5	1	0
Edad	29,8 ± 1,0	64,7 ^o ± 1,9	58,6 ± 2,2
Peso (Kg)	66,0 ± 2,5	69,1 ± 3,4	79,6 ± 6,2
Talla (cm)	166,0 ± 1,7	161,0 ± 1,5	162,0 ± 2,5
VC + %	98,8 ± 2,1	80,5 ± 3,9	60,0 ^{oo} ± 4,7
FRC + %	—	119,5 ± 4,9	120,4 ± 9,7
RV %	—	170,4 ± 9,6	186,1 ± 4,2
TLC + %	—	122,6 ± 3,9	111,6 ± 4,2
FEV ₁ %	100,9 ± 2,0	49,5 ^o ± 3,1	29,4 ^{oo} ± 2,8
FEV ₁ /FVC + %	81,4 ± 0,9	47,9 ^o ± 1,8	41,8 ± 5,2
FEF ₁₊₂₅₋₇₅ %	100,6 ± 3,4	23,8 ^o ± 4,0	11,1 ^{oo} ± 1,8
PaO ₂ (mmHg)	—	62,9 ± 1,8	56,0 ± 2,5
PaCO ₂ (mmHg)	—	37,0 ± 0,9	50,5 ^{oo} ± 1,0

+ expresado en % del valor teórico.
^o diferencia de medias significativa con respecto al grupo I.
^{oo} diferencia de medias significativa con respecto al grupo II.
* sem: error estándar de la media.

didadas de ventilación y de presión de oclusión en períodos de 30 segundos. Las oclusiones de la vía aérea se hicieron dejando entre cada una de tres a cinco respiraciones, al azar y sin ritmo preestablecido, por medio de una llave de tres pasos conectada en la vía inspiratoria del circuito, accionada manualmente.

La técnica utilizada para el test de hipercapnia progresiva está basada en el método de READ² modificado¹¹⁻¹³. Las medidas de flujo y volumen fueron hechas a través de un neumotacómetro (Jaeger), la presión PM 11 (E for M) y la concentración de CO₂ en el circuito fue medida con un analizador apropiado de respuesta rápida LB-2 (Beckman), obteniendo un capnigrama continuo. El neumotacómetro se calibró con una jeringa de 1 litro y la exactitud de la señal de flujo fue comprobada periódicamente mediante una bomba calibradora de flujos. El transductor de presión fue ajustado mediante una salida de presión estándar mecánica de 5 cm de H₂O. El analizador de CO₂ se calibró con mezcla gaseosa apropiada y se comprobó la linealidad de la respuesta entre 0 y 10 % de CO₂ periódicamente. Como inscriptor de las diversas señales se utilizó un VR-6 (E for M) equipado con 4 amplificadores y registro de inscripción fotográfico.

De los trazados obtenidos se derivaron las medidas de volumen minuto (V_E), volumen corriente (V_T), frecuencia respiratoria (Fr), tiempo total medio de una respiración (T_{Tot}), tiempo inspiratorio (T_I), presión de oclusión (P₁₀₀), y la presión espiratoria final de CO₂ (P_ACO₂) para cada período de registro. De los datos obtenidos durante el test de hipercapnia progresiva se obtuvieron las líneas de regresión de cada parámetro frente a la P_ACO₂. A partir de estas líneas se extrapolaron los valores a una presión de CO₂ estándar de 55 mmHg, como método para estudiar las modificaciones del patrón respiratorio bajo un estímulo dado. En los pacientes del grupo III no se realizó esta extrapolación por entender que la diferencia de estímulo entre su PaCO₂ y los 55 mmHg elegidos como estímulo estándar era excesivamente pequeña.

A todos los sujetos se les explicó el procedimiento experimental para obtener una buena colaboración y su consentimiento. Se le indicó que no tomaran estimulantes en las 12 horas anteriores a la realización del test. A los pacientes con OCFA se les recomendó abandonar la medicación broncodilatadora desde la noche anterior pero no se interrumpió la pauta de esteroides caso de que la llevaran.

Los valores de los distintos parámetros en los grupos estudiados fueron comparados entre sí, utilizando el test de Student para muestras no apareadas, considerando significativos valores de p < 0,05¹⁴.

Resultados

1. *Patrón respiratorio de reposo* (tabla II, figura 1).

El volumen minuto y el flujo medio inspiratorio (V_T/T_I) fue similar para los tres grupos. El V_T fue menor en los pacientes con OCFA que en los normales, aunque sólo alcanzó significación para el grupo III. La Fr fue ligeramente más alta en los pacientes, y el T_I más corto, aunque sólo fue significativa la diferencia para el grupo III. La P₁₀₀ fue notablemente más alta para los pacientes que para los normales, y para el grupo III mayor que para el II, observándose similar conducta para la impedancia inspiratoria efectiva (P₁₀₀/V_T/T_I).

No se pudo demostrar una relación lineal entre el grado de obstrucción de la vía aérea en los sujetos con OCFA y el T_I o la relación T_I/T_{Tot}. Aunque el grupo III tendía a tener más bajos estos parámetros, tampoco se pudo establecer relación lineal entre la cifra de PaCO₂ y de PaO₂ y los mismos.

2. *Pendientes de respuesta al CO₂* (tabla III).

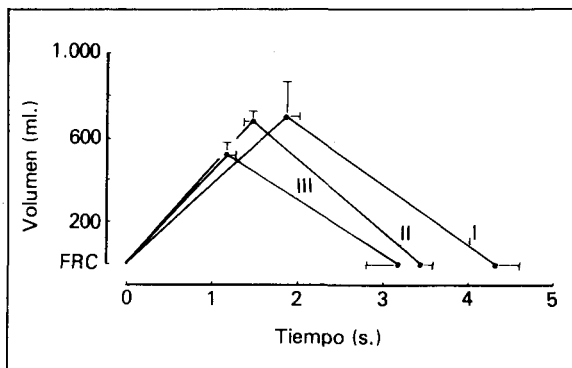


Fig. 1. Espirogramas medios esquemáticos en reposo (— = 1 sem).

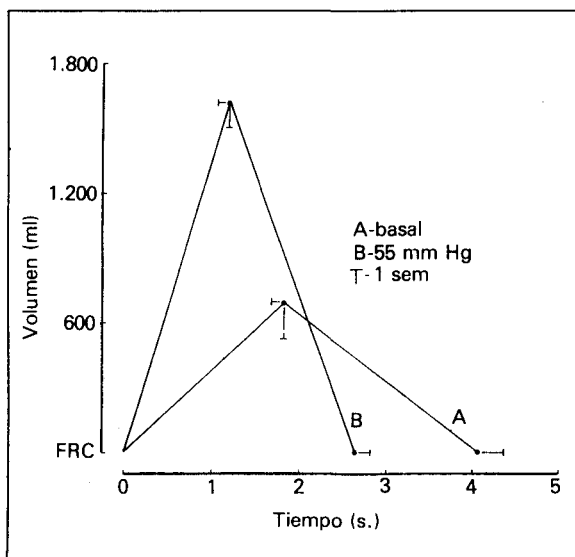


Fig. 2. Espirogramas medios esquemáticos en sujetos normales a P_ACO₂ de 55 mmHg.

TABLA II

Patrón ventilatorio basal medio en los tres grupos estudiados y significación de las medias con respecto al grupo I

		V_E l/min	V_T ml	T_I s	T_{Tot} s	T_I/T_{Tot}	Fr resp/min	V_T/T_I ml/s	P_{100} cmH ₂ O	$P_{100}/V_T/T_I$ cmH ₂ O/l/s
Grupo I	\bar{x}	10,2	703	1,80	4,30	0,42	15,1	410	1,67	4,45
	sem	0,6	43	0,5	0,31	0,01	0,9	28	0,12	0,45
Grupo II	\bar{x}	12,2	687	1,47	3,42*	0,43	18,1*	474	3,03**	6,72**
	sem	0,8	48	0,09	0,14	0,02	0,8	36	0,22	0,53
Grupo III	\bar{x}	10,5	526*	1,16**	3,17*	0,37	21,1*	455	4,06**	9,19**
	sem	1,2	56	0,10	0,40	0,01	2,4	36	0,31	0,86

*: $p < 0,05$ **: $p < 0,01$

TABLA III

Pendientes medias de respuesta al CO₂ en los tres grupos estudiados y su significación con respecto al grupo I

		$\Delta V_E/\Delta PCO_2$ l/min/mmHg	$\Delta V_T/\Delta PCO_2$ ml/mmHg	$\Delta T_I/\Delta PCO_2$ s/mmHg	$\Delta Fr/\Delta PCO_2$ resp/min/mmHg	$\Delta V_T/T_I/\Delta PCO_2$ ml/s/mmHg	$\Delta P_{100}/\Delta PCO_2$ cmH ₂ O/mmHg
Grupo I	\bar{x}	3,65	102,2	-0,068	1,27	126,2	0,92
	sem	0,49	19,9	0,012	0,24	20,5	0,13
Grupo II	\bar{x}	1,27**	39,6**	-0,028**	0,37**	52,8**	0,41**
	sem	0,22	5,6	0,011	0,16	5,7	0,07
Grupo III	\bar{x}	0,52**	21,8**	-0,012**	0,10**	29,8**	0,17**
	sem	0,09	4,1	0,006	0,12	5,2	0,04

**: $p < 0,01$

TABLA IV

Patrón ventilatorio medio a $P_A CO_2$ de 55 mmHg y significación de las diferencias

		V_E l/min	V_T ml	T_I s	T_{Tot} s	V_T/T_I ml/s	P_{100} cmH ₂ O	$P_{100}/V_T/T_I$ cmH ₂ O/l/s
Grupo I	\bar{x}	39,5	1.632	1.205	2,64	1.403	9,20	6,64
	sem	3,7	120	0,104	0,22	131	1,08	0,70
Grupo II	\bar{x}	24,2**	1.092**	1.268	2,82	879**	6,00*	7,48
	sem	2,7	89	0,097	0,15	109	0,86	0,83

*: $p < 0,05$ **: $p < 0,01$

Tanto la respuesta ventilatoria como la de presión de oclusión al CO₂ estaban notablemente disminuidas en los pacientes con OCFA, siendo significativamente menores en el grupo III que en el grupo II. Esta disminución de la respuesta se hizo evidente también en el comportamiento del volumen corriente, la frecuencia respiratoria, el tiempo inspiratorio y el flujo medio inspiratorio.

3. Patrón respiratorio a $P_A CO_2$ 55 mmHg (tabla IV, figuras 2 y 3).

De manera similar a lo descrito para las pendientes de respuesta, la situación ventilatoria, con un estímulo estándar de 55 mmHg mostró una ventilación minuto, un V_T/T_I , un V_T y una P_{100} significativamente menores en los pacientes con OCFA del

grupo II. Es de señalar que no hubo diferencias en los promedios de T_I y T_{Tot} entre los sujetos normales y los obstructivos.

Discusión

I. Patrón ventilatorio de reposo.

En los sujetos con OCFA el patrón ventilatorio es algo diferente del normal, y dependiendo en cierta manera de la situación clínica (fig. 1), ya que los pacientes del grupo II sólo presentan una respiración ligeramente más frecuente, mientras que los del grupo III presentan además un acortamiento de T_I y consecuentemente una disminución de V_T . Es-

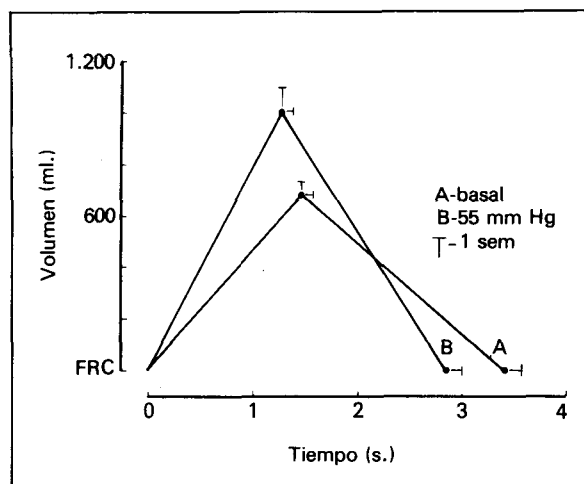


Fig. 3. Espirogramas medios esquemáticos en sujetos del grupo II a P_{ACO_2} de 55 mmHg.

te comportamiento de los pacientes con hipercapnia crónica ya había sido señalado por otros autores^{15, 16, 17}.

Nuestros datos difieren en bastante medida de los referidos por Bradley et al¹⁸ y por Fleetham et al¹⁹, en lo tocante al patrón respiratorio de los sujetos con hipoxia crónica, si bien en las series de estos autores hay un número notable de casos que presentaban hipercapnia además de hipoxia, lo cual puede explicar las diferencias encontradas en nuestra serie, puesto que sus datos son más similares a los de nuestro grupo III.

En los pacientes del grupo III el hallazgo más característico es el acortamiento de T_I . La duración de la inspiración es modulada fundamentalmente por reflejos vagales^{20, 21} y se han reconocido varios mecanismos fisiológicos que pueden estar implicados en su alteración:

— La estimulación de los receptores bronquiales de estiramiento e irritación²² sería el mecanismo que para Sorli et al¹⁶ explicaría el hecho de que sus pacientes hipercápnicos, clínicamente de tipo «bronquítico», fueran distintos de los no hipercápnicos, clínicamente de tipo «enfisema». En nuestra serie no había diferencias clínicas en los grupos estudiados. En la serie de Sorli et al¹⁶ existían además diferencias mecánicas entre los grupos (presencia de RV más alto y VC y FEV₁ más bajos en los pacientes «bronquíticos»), que pudieron influir en las diferencias encontradas, por lo que estos factores de irritación bronquial, aunque pueden contribuir, no nos parecen esenciales.

— La estimulación vagal por la hiperinsuflación^{20, 21}, aunque experimentalmente se ha demostrado que elevaciones mantenidas del volumen pulmonar tienen poco o ningún efecto sobre T_I ²³.

— La estimulación de los receptores de la pared torácica, aunque tampoco la estimulación mantenida de tales receptores causa efectos sobre T_I ²⁴.

— Cambios intrínsecos de la ritmicidad de los centros desencadenados por la hipoxia y la hipercapnia crónica, aunque hay datos que apoyan que la hipercapnia no produce cambios sustanciales en el T_I , mientras sí lo haría la hipoxia^{20, 21, 25}. La hipoxia jugaría un papel importante en las fases agudas, puesto que la administración de O₂ durante las mismas aumenta el T_I sin normalizarlo, mientras no tendría gran influencia en las fases crónicas puesto que la administración de O₂ no lo modifica^{26, 27}. Nuestros datos apoyan esta última tesis puesto que los pacientes con OCFA no hipercápnicos (grupo II) no tenían un T_I distinto del que presentaron el grupo control.

— Los factores mecánicos deben jugar un papel muy importante, como sugirió el estudio de Burki²⁸, que mostró que no es necesaria la presencia de alteraciones gasométricas para que T_I se afecte sustancialmente. Los resultados de este autor son concordantes con los de Agostini et al²⁹ que objetivaron las mismas alteraciones en sujetos normales sometidos a sobrecargas elásticas.

En resumen, y en base a los resultados observados por nosotros, se puede decir que T_I se acorta más en aquellos pacientes con una situación de mayor obstrucción de las vías aéreas, y la hipercapnia, que en principio no tiene efecto sobre T_I , sería más bien la consecuencia de este acortamiento de T_I que su causa, ya que al disminuir T_I se produce una reducción paralela de V_T con la que la relación V_D/V_T aumenta, propiciando la aparición de hipoventilación alveolar^{30, 31}.

Un interesante hallazgo es el sistemático aumento observado en la P_{100} en los sujetos con OCFA, que coincide con lo señalado en otras series de la literatura^{16, 18, 19, 26, 28}. Es unánime la opinión de estos autores que este hecho puede ser interpretado como reflejo de un aumento, en situación basal, de los impulsos neuromusculares en los sujetos con alteraciones mecánicas. En los pacientes con OCFA los músculos operan con desventaja mecánica^{32, 33}, ya que al aumentar la FRC la longitud operativa de los músculos está disminuida y para un mismo «drive» neural se desarrolla menos fuerza^{34, 35}, por lo que los altos valores de P_{100} , que implican una actividad muscular alta, corresponderían a su vez a una actividad neural mucho más alta, para así contrarrestar la baja eficiencia mecánica y conseguir presiones por encima de lo normal.

La importancia de los factores mecánicos en la génesis de esta hiperactividad de los centros respiratorios, tiene su comprobación experimental en el hecho de que en los sujetos normales, respirando a través de resistencias, las señales de salida de los centros, expresadas como presión de oclusión o como valor del electromiograma diafragmático integrado aumentan³⁶⁻³⁸.

Este hallazgo —el incremento de la P_{100} , y por tanto de los impulsos neurales, en los sujetos con OCFA— choca con la noción previa de la reduc-

ción de la sensibilidad al CO_2 inducida por la hipercapnia crónica³⁹⁻⁴⁰.

En un intento de armonizar esta aparente contradicción tratamos de comparar nuestros pacientes con los sujetos normales en igualdad de condiciones de estímulo químico. Observamos que nuestros pacientes hipercápnicos tenían un PaCO_2 promedio de 50,5 mmHg y una P_{100} basal de 4,06 cm H_2O . Extrapolando a partir de las líneas de regresión obtenidas en el test de hipercapnia la P_{100} que correspondería a cada sujeto normal a una PaCO_2 de 50,5 mmHg, nos dio un promedio de 4,84 cm H_2O , valor sensiblemente similar al de los pacientes con hipercapnia. Este hecho induce a pensar, en una primera aproximación, que efectivamente no existe la llamada «depresión central por el CO_2 ». No obstante hay que tener en cuenta que los sujetos normales de nuestra serie no estaban sometidos a ninguna sobrecarga mecánica y que su P_{100} se elevaría al añadirles una resistencia similar a la que presentan los sujetos con OCFA³⁶⁻³⁸. Según esto, los pacientes con OCFA hipercápnicos tendrían probablemente una P_{100} inferior a la de un sujeto normal en las mismas condiciones de hipercapnia y sobrecarga mecánica. En este sentido se puede hablar de una «depresión central relativa», aunque con un significado evidentemente distinto al admitido clásicamente.

2. Pendientes de respuesta al CO_2 .

Nuestros resultados muestran una disminución uniforme de la respuesta al CO_2 en los sujetos con OCFA, expresada tanto en términos de ventilación como de P_{100} (tabla III). Tomando los criterios de Irsigler⁴³ vemos que ningún paciente tiene una sensibilidad alta, que el 100 % de los pacientes del grupo III (hipóxico-hipercápnicos) y el 68 % del grupo II (hipóxico-normocápnicos) presentaban una sensibilidad baja, y sólo 6 sujetos del grupo II tenían una sensibilidad intermedia.

Estos datos son concordantes con numerosos estudios previos en lo que se refiere a la reducción de la respuesta ventilatoria al CO_2 en los pacientes con OCFA^{18, 19, 37, 40-42, 44-53}. Sin embargo, la disminución de la respuesta de P_{100} en los pacientes hipóxico normocápnicos contrasta con otros hallazgos previos, pues se había señalado que en los pacientes normocápnicos, sin separarlos según fueran hipóxicos o no, la respuesta al CO_2 expresada como trabajo respiratorio^{48, 54}, como presión de oclusión^{37, 53, 55, 56}, o a través del electromiograma diafragmático⁴², es normal o próximo a la normalidad.

Bradley et al¹⁸ ya habían señalado que los pacientes hipóxicos normocápnicos tenían una respuesta ventilatoria más baja que los normocápnicos, aunque no encontró diferencias en la respuesta de P_{100} . Nuestros datos sugieren que en los pacientes hipóxico-normocápnicos la respuesta está disminuida globalmente, lo que inclina a pensar que la hipoxia, per se, puede jugar algún papel en su génesis.

3. Patrón ventilatorio a PaCO_2 55 mmHg.

Con el estímulo del CO_2 aumenta la ventilación y se producen modificaciones en el patrón ventilatorio similares a las de los sujetos normales, pero de mucha menor intensidad (tabla IV).

Es llamativo que la disminución de la ventilación con respecto a los normales, se produce fundamentalmente a través de una disminución de V_T/T_1 , manteniéndose T_1 y T_{Tot} en límites similares a los de los normales (fig. 3). Esto induciría a pensar que ante un estímulo químico determinado los mecanismos centrales de la génesis del ritmo respiratorio se comportan de una manera estándar, independientemente, de la existencia de alteraciones mecánicas importantes subyacentes. En realidad lo que se produciría más bien sería un aumento del trabajo respiratorio que por los impedimentos mecánicos^{41, 57} no se traduce en un aumento paralelo de V_T/T_1 o V_E . Esta disminución de la respuesta volumétrica hace que la respuesta del temporizador sea menor, dado que éste es regulado básicamente por impulsos vagales volumen-dependientes, y partiendo como hemos visto de unos valores de T_1 y T_{Tot} más bajos, da como resultado una aparente igualdad de respuesta a los mecanismos de tiempo con respecto a los sujetos normales.

Resumen

Con el fin de analizar la regulación de la ventilación en la obstrucción crónica al flujo aéreo (OCFA), se estudiaron 20 pacientes con OCFA hipóxico-normocápnicos (grupo II) y nueve pacientes con OCFA hipóxico-hipercápnicos (grupo III), comparándolos con un grupo de sujetos normales (grupo I).

El control de la ventilación se estimó analizando el patrón ventilatorio de reposo, la presión de oclusión, la respuesta ventilatoria y de presión de oclusión al CO_2 en circuito cerrado, y el patrón ventilatorio con un estímulo estándar de 55 mmHg de PaCO_2 .

Los pacientes del grupo III mostraron un patrón ventilatorio caracterizado por un volumen corriente disminuido, un tiempo inspirotorio más corto y un aumento de la frecuencia respiratoria. Los pacientes del grupo II sólo mostraron un ligero aumento de la frecuencia respiratoria. La presión de oclusión estaba aumentada en ambos grupos, y la respuesta al CO_2 estaba disminuida en ambos también. El patrón ventilatorio a 55 mmHg de PaCO_2 mostraba una ventilación minuto, un flujo medio inspiratorio y una presión de oclusión menores que los normales, sin diferencias en el tiempo inspirotorio y tiempo total promedios.

Se discuten los mecanismos que pueden causar los cambios observados, concluyendo que los factores mecánicos son primordiales y que la hipoxia puede ser un factor influyente en la disminución de

la respuesta al CO₂. Se apunta el concepto de «depresión relativa al CO₂» para explicar el aumento de la actividad central en reposo en los sujetos con OCFA, expresado por el incremento de la presión de oclusión.

Summary

VENTILATORY CONTROL IN CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE.

In an attempt to analyze the control of ventilation in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD), 20 patients with hypoxic-normocapnic COPD (group II) and 9 patients with hypoxic-hypercapnic COPD (group III) were compared to a control group of healthy individuals (group I).

Compared to group I, patients of group III showed a decreased tidal volume, a shortened inspiratory time and an increased respiratory rate. Mouth occlusion pressure was increased in both groups of patients while the response to CO₂ was decreased. Group II showed only a slight increase in breathing frequency. The ventilatory pattern at 55 mmHg P_ACO₂ showed a decreased minute ventilation, mean inspiratory flow and mouth occlusion pressures without differences respect controls in either inspiratory time or mean total time.

The mechanisms implied in those changes are discussed and it is concluded that mechanical factor are of prime importance, while hypoxia may be an important factor in the decreased response to CO₂. The concept of «relative depression to CO₂» is used to explain the increased central activity at rest in patients with COPD expressed as an increase in mouth pressure.

BIBLIOGRAFIA

1. Lopata ML, Lourenço RV: Evaluation of respiratory control. *Clin Chest Med* 1980; 1: 33-45.
2. Read DJC: A clinical method for assessing the ventilatory response to carbon dioxide. *Austr Ann Med* 1966; 16: 20-32.
3. Whitelaw NA, Derenne JP, Milic-Emili J: A new method of measuring the output of the respiratory center in man. *Fed Proc* 1974; 33: 419-423.
4. Whitelaw NA, Derenne JP, Milic-Emili J: Occlusion pressure as a measure of respiratory center output in conscious man. *Respir Physiol* 1975; 23: 181-199.
5. Remmers JE: Analysis of ventilatory response. *Chest* 1976; 70 (suppl): 134-137.
6. Milic-Emili J, Siafakas NH, Gautier H: A new approach for clinical assessment of control of breathing. *Bull Europ Physioth Resp* 1979; 15: 17-26.
7. Lopata ML, Evanich MJ, Lourenço RV: The electromyogram of the diaphragm in the investigation of human regulation of respiration. *Chest* 1976; 70 (suppl): 162-165.
8. Eldrige FL: Quantification of electrical activity in the phrenic nerve in the study of ventilatory control. *Chest* 1976; 70 (suppl): 154-157.
9. Younes MK, Remmers JE: Control of tidal volume and respiratory frequency. En Hornbein TF ed. *Regulation of breathing. Part I.* M Dekker, New York, 1981, 621-672.
10. Mellegaard K: The alveolar-arterial oxygen difference: its size and components in normal man. *Acta Physiol Scand* 1966; 67: 10-20.
11. Rebuck AS: Measurement of ventilatory response to CO₂ rebreathing. *Chest* 1976; 70 (suppl): 118-121.
12. Cherniack RM, Lederer DH, Altose MD, Kelsen SG: Occlusion pressure as a technique in evaluating respiratory control. *Chest* 1976; 70 (suppl): 137-141.
13. Lederer DH, Altose MD, Kelsen SG, Cherniack NS: Comparison of occlusion pressure and ventilatory responses. *Thorax* 1977; 32: 212-220.
14. Snedecor GW, Cochran WG: *Métodos estadísticos.* CECSA, Méjico, 1971.
15. Grasio A, Sorli J, Lorange G, Milic-Emili J: Respiratory drive and timing in chronic obstructive pulmonary disease. *Chest* 1978; 73 (suppl): 290-293.
16. Sorli J, Grasio A, Lorange G, Milic-Emili J: Control of breathing in patients with chronic obstructive lung disease. *Clin Sci Mol Med* 1978; 54: 195-304.
17. Nochomovitz ML, Kelsen SG, Altose MD, Cherniack NS: The effect of CO₂ on respiratory timing in chronic lung disease. *Am Rev Respir Dis* 1981; 123 (suppl): 179 (abstr).
18. Bradley CA, Fleetham JA, Anthonisen NR: Ventilatory control in patients with hypoxemia due to obstructive lung disease. *Am Rev Respir Dis* 1980; 120: 21-30.
19. Fleetham JA, Bradley CA, Kryger MH, Anthonisen NR: The effect of low flow oxygen therapy on the chemical control of ventilation in patients with hypoxemic COPD. *Am Rev Respir Dis* 1980; 122: 833-841.
20. Clark FJ, von Euler C: On the regulation of depth and rate of breathing. *J Physiol* 1972; 222: 267-295.
21. Grunstein MM, Younes M, Milic-Emili J: Control of tidal volume and respiratory frequency in anesthetized cats. *J Appl Physiol* 1973; 35: 463-476.
22. Paintal AS: Vagal sensory receptors and their reflex effects. *Physiol Rev* 1973; 53: 159-227.
23. D'Angelo E, Agostini E: Tonic vagal influences on respiratory duration. *Respir Physiol* 1975; 24: 287-302.
24. Remmers JE, Martilla I: Action of intercostal muscle afferents on the respiratory rhythm of anesthetized cats. *Respir Physiol* 1975; 24: 31-41.
25. Gautier H: Respiratory responses of the anesthetized rabbit to vagotomy and thoracic dorsal rhizotomy. *Respir Physiol* 1973; 17: 238-247.
26. Aubier M, Murciano D, Fournier M et al: Central respiratory drive in acute respiratory failure of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1980; 122: 191-199.
27. Aubier M, Murciano D, Milic-Emili J et al: Effects of the administration of O₂ on ventilation and blood gases in patients with chronic obstructive pulmonary disease during acute respiratory failure. *Am Rev Respir Dis* 1980; 122: 747-754.
28. Burki NK: Dyspnea in chronic airways obstruction. *Chest* 1980; 77 (suppl): 298-299.
29. Agostoni E, D'Angelo E, Piolini M: Breathing pattern in men during inspiratory elastic loads. *Respir Physiol* 1978; 24: 279-293.
30. Gilbert R, Keighley J, Auchincloss JH: Mechanisms of carbon dioxide retention in patients with obstructive pulmonary disease. *Am J Med* 1965; 38: 217-225.
31. Burrows B, Saksena FB, Diener CF: Carbon dioxide tension and ventilatory mechanics in chronic obstructive lung disease. *Ann Inter Med* 1966; 65: 685-700.
32. Mead J: Some implications of respiratory muscle function to test of ventilatory regulation. *Chest* 1976; 70 (suppl): 149-150.
33. Marazzini L: Mechanical disadvantage of the respiratory pump in chronic obstructive lung disease. *Bull Europ Physioth Resp* 1979; 15: 85-89.

34. Derenne JP, Macklem PT, Roussos C: The respiratory muscles: mechanics, control and pathophysiology. *Am Rev Respir Dis* 1978; 119-133: 373-390.
35. Minh VD, Dolan GF, Konopka RF, Moser KM: Effect of hyperinflation on inspiratory function of the diaphragm. *J Appl Physiol* 1976; 40: 67-73.
36. Altose MD, Kelsen SG, Stanley NN et al: Effects of hypercapnia on mouth pressure during airway occlusion in conscious man. *J Clin Invest* 1976; 40: 338-344.
37. Gelb AF, Klein E, Schiffman P et al: Ventilatory response and drive in acute and chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1977; 116: 9-16.
38. Lopata M, Lafata JL, Evanich MJ et al: Effects of flow-resistive loading on mouth occlusion pressure during CO₂ rebreathing. *Am Rev Respir Dis* 1977; 115: 73-81.
39. Schaefer KE: Atmung und Saure-basengleichgewicht bei langdauerndem Anfehalten in 3 % CO₂. *Pflugers Archiv* 1949; 251: 689-715.
40. Tenney SM: Ventilatory response to carbon dioxide in pulmonary emphysema. *J Appl Physiol* 1954; 6: 477-484.
41. Brodovsky D, McDonnell JA, Cherniack RM: The respiratory response to carbon dioxide in health and emphysema. *J Clin Invest* 1960; 39: 724-729.
42. Lourenço RV, Miranda JM: Drive and performance of the ventilatory apparatus in chronic obstructive lung disease. *N Engl J Med* 1968; 279: 53-59.
43. Irsigler GB: Carbon dioxide response lines in young adults: the limits of the normal response. *Am Rev Respir Dis* 1976; 114: 529-536.
44. Prime FJ, Westlake EK: The respiratory response to CO₂ in emphysema. *Clin Sci* 1954; 13: 321-332.
45. Fishman AP, Samet P, Courmand A: Ventilatory drive in chronic pulmonary emphysema. *Am J Med* 1955; 19: 533-548.
46. Eldridge FL, Davis JM: Effect of mechanical factors on respiratory work and ventilatory response to CO₂. *J Appl Physiol* 1959; 14: 721-728.
47. Flenley DC, Millar JS: Ventilatory response to oxygen and carbon dioxide in chronic respiratory failure. *Clin Sci* 1967; 33: 319-334.
48. Lane DJ, Howell JBL: Relationship between sensitivity to carbon dioxide and clinical feature in patients with chronic airways obstruction. *Thorax* 1970; 25: 150-158.
49. Ingram RH, Miller RB, Tate LA: Ventilatory response to carbon dioxide and to exercise in relation to the pathophysiologic type of chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1972; 105: 541-550.
50. Clark BTJH: The ventilatory response to CO₂ in chronic airway obstruction measured by rebreathing method. *Clin Sci* 1968; 34: 559-565.
51. Kepron W, Cherniack RM: The ventilatory response to hypercapnia and to hypoxemia in chronic obstructive lung disease. *Am Rev Respir Dis* 1973; 108: 843-850.
52. Maranetra N, Pain MCF: Ventilatory drive and ventilatory response during rebreathing. *Thorax* 1974; 29: 578-581.
53. Altose MD, McCauley WC, Kelsen SG, Cherniack NS: Effects of hypercapnia and flow resistive loading on respiratory activity in chronic airways obstruction. *J Clin Invest* 1977; 59: 500-507.
54. Park SS: Factors responsible for carbon dioxide retention in chronic obstructive lung disease. *Am Rev Respir Dis* 1965; 92: 245-253.
55. Matthews AW, Howell JBL: Assessment of responsiveness to carbon dioxide in patients with chronic airways obstruction by rate of isometric inspiratory pressure development. *Clin Sci Mol Med* 1976; 50: 199-205.
56. Kelsen SG, Fleegler B, Altose MD, Gottfried S, Cherniack NS: Effects of hypercapnia and flow resistive loading on respiratory activity in asthma and chronic obstructive lung disease. *Chest* 1978; 73 (suppl): 288-290.
57. Milic-Emili J, Tyler JM: Relation between work output of respiratory muscles and end-tidal CO₂ tension. *J Appl Physiol* 1963; 18: 497-504.