

Sección de Neumología. Ciudad Sanitaria  
de la Seguridad Social, 1º de Octubre.  
Madrid.

## VALORACION CLINICA DEL CONTROL DE LA RESPIRACION

P. Martín Escribano, J. Palomera Frade, F. Pozo Rodríguez,  
S. García Rull y P. Lázaro y de Mercado.

### Introducción

El control de la respiración se efectúa con un sistema automático complejo, con retroalimentación, que determina la ventilación alveolar más adecuada, para las necesidades del sujeto, y según un patrón ventilatorio dependiente de sus características mecánicas. La expresión de esta ventilación adecuada es un valor óptimo de oxígeno y anhídrido carbónico, y de un equilibrio ácido-base correcto en sangre arterial y venosa<sup>1</sup>. Esta regulación, o el nivel al que está establecida, no es homogénea, ya que hay diferencias individuales<sup>2</sup>, sexuales<sup>3</sup>, genéticas<sup>4</sup>, raciales<sup>5</sup>, o dependientes de la personalidad<sup>6</sup>, en sujetos normales, y diferentes respuestas a estímulos estandarizados en obesos<sup>7</sup>, bronconeumópatas obstructivos crónicos<sup>8,9</sup>, u otros pacientes<sup>10-12</sup>. Probablemente<sup>13,14</sup>, estas diferencias individuales en el sano, se mantienen cuando se adquiere enfermedad que sobrecarga el aparato respiratorio, y el sano con escasa respuesta central, puede convertirse en el bronquítico con hipoventilación desproporcionada a su alteración mecánica. En este sentido el descubrimiento de una respuesta central disminuida en sujetos sanos o en pacientes, podría tener una utilidad en la profilaxis de la insuficiencia respiratoria, evitando posibles enferme-

dades a desarrollarse en el sano por circunstancias evitables, como tabaco, polución, obesidad, controlando las bronconeumopatías ya presentes, vigilando la oxigenoterapia<sup>15</sup>, o la anestesia<sup>16</sup>, implantando marcapasos respiratorios en el diafragma<sup>17</sup>, utilizando estimulación farmacológica<sup>18</sup>, u otras posibles aplicaciones<sup>19</sup>. Por tanto, además del interés fisiológico y fisiopatológico, el estudio de la regulación de la ventilación, puede suponer consideraciones útiles en el diagnóstico y tratamiento de los enfermos.

En el presente trabajo se muestran datos de apreciación de esta actividad reguladora central, desde un punto de vista clínico, o con sencillos tests de exploración de la actividad central, como un primer paso para el análisis de la problemática del estudio del control de la respiración en el sujeto normal o enfermo.

### Material y métodos

A lo largo de varios años, y como referencia al estudio de algunos casos concretos, se han recogido varias series de datos sobre diferentes bases epidemiológicas: Algunas series de enfermos tiene especificado el diagnóstico, mientras que en otras se menciona que fueron los casos recogidos al azar en la población de laboratorio de exploración funcional pulmonar.

Hay que tener en cuenta que en nuestra población neumológica los enfermos más frecuentes son: bronconeumopatía obstructiva crónica (BOC) 36,5 %, bronquitis agudas y

repetidas 15,7 %, y neumonías 10,7 %<sup>20</sup>. Los exámenes espirográficos se han hecho con un espirometro de doble circuito, con un metabólmetro de 8 litros de espacio muerto aproximadamente, con un Vitalograph, o intercalando un medidor de Wright en el circuito. Se ha obtenido sangre arterial por punción de la arteria braquial izquierda, respirando aire ambiente o diferentes mezclas de gases, en reposo, y se han medido en los cinco minutos siguientes a la extracción, y en las habituales condiciones anaerobias, pH, PO<sub>2</sub> u PCO<sub>2</sub>, con dos diferentes tipos de analizadores: uno, por tonometría con dos gases estandar, Micro-Astrup, Radiometer, y otro de electrodos independientes para los tres parámetros, Combinalizador Schweiler; cuando el sujeto respiraba concentraciones altas de oxígeno, el electrodo correspondiente era calibrado con sangre propia, tonometrada al rango previsto de lectura. Los cálculos estadísticos están hechos según se señala expresamente, media aritmética, desviación estandar, t de student, dependiente o independiente, coeficiente de correlación y ecuación de regresión, según las formas habituales<sup>21</sup>.

En total se han utilizado datos de 397 sujetos normales o enfermos, repartidos en los siguientes grupos: 1) 10 casos tomados al azar, y sometidos a respiración en circuito cerrado, con y sin absorbente de cal sodada, siendo este circuito un metabólmetro de unos 8 l de capacidad, haciendo las dos determinaciones sucesivamente, en el espacio de una hora. 2) Dos casos con respiración de Cheyne-Stokes. 3) 100 casos remitidos a nuestro laboratorio, tomados al azar, que tenían espirometría simple y gradiente alveolo-arterial de oxígeno normales, en una muestra de sangre tomada según nuestra habitual sistemática, sin anestesia previa, y sin consideración estricta del estado emocional del paciente, para obtener valores medios de pH, PaO<sub>2</sub> y PaCO<sub>2</sub>. 4) 30 adultos con el diagnóstico clínico y funcional de bronconeumopatía obstructiva crónica, a los que se les hizo efectuar una máxima hiperventilación volunta-

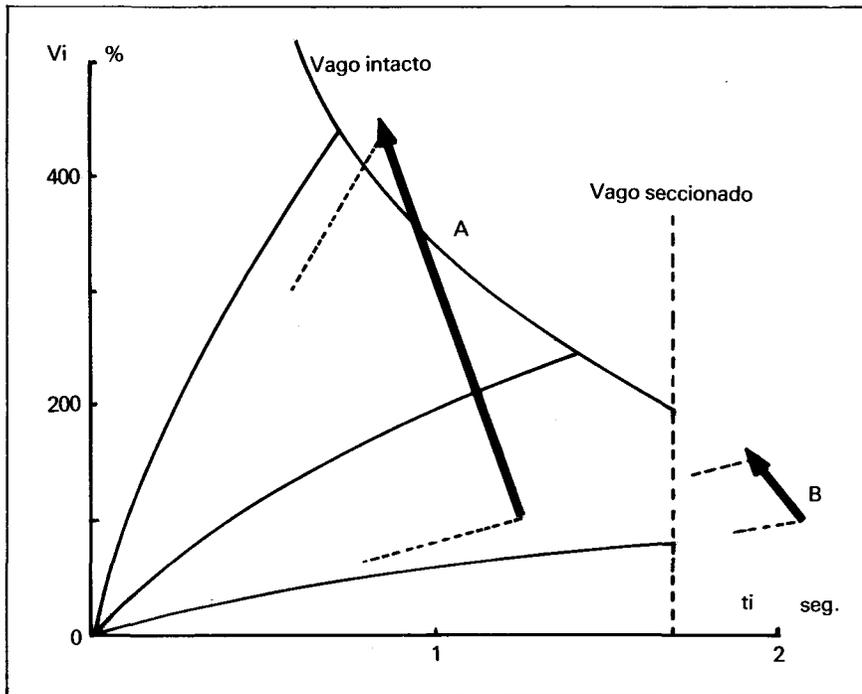


Fig. 1. Representación de la evolución media de 7 casos, antes y después de reinspiración en circuito cerrado: A, media de los casos control. B, caso con hipoventilación alveolar primitiva. El esquema básico está modificado de Bouhuys, en ordenadas, volumen inspirado en porcentaje del valor inicial, y en abscisas, tiempo de inspiración.

ria durante 30 segundos, o el tiempo inferior a éste que pudieron tolerar, tomando muestras de sangre antes y después de la hiperventilación. 5) 100 adultos con diagnóstico clínico y funcional de BOC, con VEMS absoluto, en ml. BTPS, inferior a 2500 ml, para análisis de la relación  $VEMS/PaCO_2$ . 6) Otros 100 adultos, tomados al azar, entre los remitidos a nuestro laboratorio, con VEMS inferior a 1500 ml, para incluirlos en la misma relación que el anterior grupo. 7) 25 casos con obesidad, como uno de los diagnósticos clínicos. 8) 7 casos de hiperventilación mecánica extrema, accidental, en pacientes que por varias circunstancias estaban sometidos a ventilación mecánica por traqueotomía, presentando algunos hipotensión y tetania; se tomaron muestras de sangre arterial durante la ventilación mecánica y después de un variable periodo de apnea, al desconectar el respirador, determinado por auscultación pulmonar, o por apreciación de flujo aéreo a nivel del estoma de la cánula de traqueotomía; durante todo el tiempo de apnea se controló cuidadosamente, pulso, tensión arterial, y aparición de cianosis u otros signos de insuficiencia respiratoria. 9) 18 casos con variados diagnósticos, respirando con una válvula unidireccional de un saco de Douglas que contenía una mezcla de  $CO_2$  al 5 % y  $O_2$  al 95 %, y con un espirómetro de Wright en la rama espiratoria; se recogieron muestras de sangre arterial, previamente canalizada la arteria braquial izquierda con una aguja de Cournad, en situación basal, a los 3 minutos de respiración de aire ambiente con el sistema, y cada minuto durante diez, del saco de Douglas, y nuevamente cada minuto durante diez, después de volver a respirar aire ambiente.

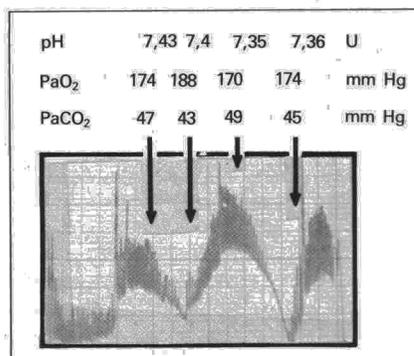
Simultáneamente a la extracción de sangre se anotaba la frecuencia y el volumen minuto respiratorio y se controlaba igualmente aunque no se anotaba la frecuencia cardíaca, el color de la piel y las mucosas, el nivel de conciencia, la aparición de sudoración, la disnea, y la tolerancia general de la prueba. Si aparecían signos o

síntomas de insuficiencia respiratoria aguda, o severa, o si los datos de las lecturas de sangre así lo mostraban, se interrumpía la prueba. En un caso fue interrumpida la prueba a los 10 minutos por tener una  $PaCO_2$  de 100 mm de Hg. con un pH de 7,29 sin que el enfermo tuviera otra alteración que leve sudoración. 10) 6 casos con variados diagnósticos sometidos con el mismo sistema anterior, a una respiración de una mezcla de gases de 12 % de  $O_2$  y 88 % de  $N_2$ ; la metódica fue la misma que en el grupo anterior pero hubo que interrumpir más pruebas por cianosis o disnea severas.

### Resultados

En los casos en los que se midió la ventilación en un circuito cerrado, antes y después de someterlos a reinspiración, la frecuencia respiratoria

Fig. 2. Respiración de Cheyne-Stokes. Los datos corresponden a cuatro muestras de sangre arterial, tomadas en los puntos que marcan las flechas.



aumentó al 130 %, el volumen corriente aumentó al 249,2 %, y el volumen minuto total al 332,1 %. Los valores individuales se muestran en la tabla I. En 6 de estos sujetos se midió la relación entre los tiempos inspiratorio y total, el tiempo inspiratorio medio y el flujo inspiratorio medio, siendo el valor medio de estos valores en los 6 casos de 0,309, 1,245 seg., y 499,9 ml/seg., respectivamente, respirando aire enriquecido de oxígeno; después de 6 minutos de reinspiración, los valores pasaron a ser 0,286, 0,857 y 1615,4. La figura 1, modificada de Bouhuys<sup>1</sup>, representa en ordenadas el volumen minuto inspirando en % de su valor inicial, y en abscisas el tiempo de inspiración; las curvas finas corresponden a diversos grados de estimulación nerviosa inspiratoria; los puntos en los que la inspiración acaba, están unidos con otra línea fina que representa la inhibición vagal de la inspiración, más precoz cuanto mayor es el flujo inspiratorio. Sobre estos datos se han trazado dos líneas gruesas que corresponden a nuestros enfermos: La curva A corresponde a los casos control, y la B a un caso de hipoventilación alveolar primitiva; ambas curvas siguen una disposición bastante paralela a la línea de inhibición vagal.

Estos parámetros se midieron también en un caso de respiración de Cheyne-Stokes: se tomaron los datos sobre un trazado aparentemente estable de unos 6 minutos; se separaron las fases en las que el volumen corriente aumentaba, de las que sucedía lo contrario; los valores fueron, para la fase creciente 0,530, 1,395 y 261,14 y para la fase decreciente, 0,660, 1,8 y 1,685, respectivamente. En la figura 2 se muestran los datos gasométricos en muestras de sangre tomadas en las diferentes fases de la respiración en otro caso de Cheyne-Stokes.

El análisis de los 100 casos de pacientes tomados al azar, con la condición de tener una espirometría y un gradiente alveoloarterial de oxígeno normales, muestra unos valores medios de pH de  $7,43 \pm 0,06$  de  $PaO_2$  de  $79,19 \pm 12,4$  mm de Hg, y de  $PaCO_2$  de  $37,4 \pm 7,3$  mm de Hg, para una edad de  $46,25 \pm 26,7$  años.

En la figura 3 se expresan los casos de BOC que hicieron hiperventilación voluntaria: En abscisas está expresada la capacidad vital, y la relación  $VEMS/Cv$ , en porcentajes de los valores teóricos según la CECA, y en ordenadas, el descenso de la  $PaCO_2$  en porcentaje del valor inicial; las dos correlaciones tienen significación es-

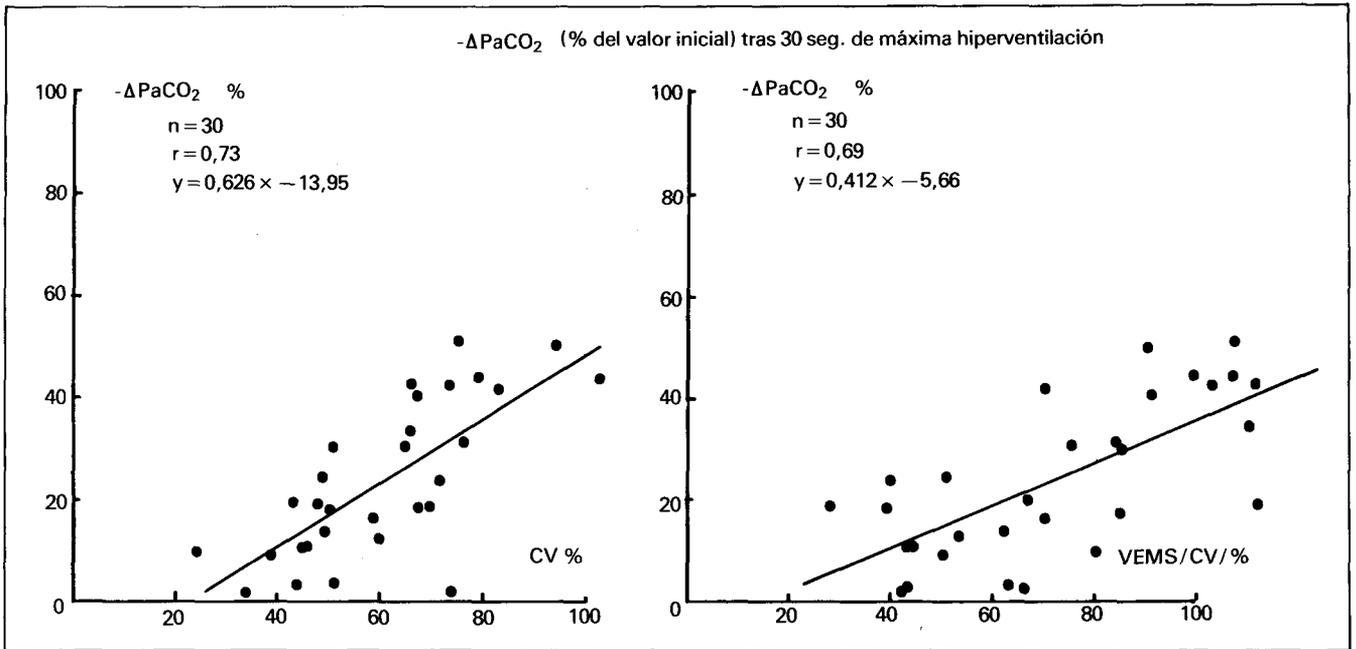


Fig. 3. Hiperventilación voluntaria en 30 pacientes con bronconeumopatía obstructiva crónica. Correlación entre el descenso de la PaCO<sub>2</sub> en porcentaje del valor previo, y CV y Vems/Cv, en porcentajes de los respectivos valores teóricos.

tadística, no se han hecho constar las relaciones con la PaO<sub>2</sub> ya que no se encontró correlación estadísticamente significativa con ella.

El análisis de los 100 casos de pacientes con BOC y VEMS inferior a 2500 ml, y el de los otros 100 casos tomados al azar, con un VEMS inferior a 1500 ml, tienen su representación en la figura 4. La línea curva es

la representación de la fórmula de Burrows<sup>22</sup>, que consta en la figura.

En los 25 obesos tomados al azar, el sobrepeso calculado según el índice de Broca, fue de 22,6 ± 20,6 Kg. En cuatro de los 25 casos había una PaCO<sub>2</sub> superior a 45 mm Hg., 47, 49, 46 y 50, siendo los VEMS correspondientes en valor absoluto, y en porcentaje del teórico, 842 y 40 %, 1980 y 69 %, 370

y 33,6 %, y 1180 y 47,5 %. En la figura 5 se muestra la misma relación que en la 4, con la zona de disposición de los anteriores casos, y la situación de dos grupos seleccionados de bronquíticos y enfisematosos<sup>23</sup>, dos casos de hipoventilación alveolar primaria, y varios obesos, uno de ellos de otra serie, y cuatro, de la serie de 25 obesos, con PaCO<sub>2</sub> superior a 45 mm Hg.

Fig. 4. PaCO<sub>2</sub> y Vems, de 200 adultos en su mayoría con bronconeumonía obstructiva crónica, con Vems inferior a 2500 ml. BTPS. La línea curva corresponde a la fórmula, tomada de Burrows<sup>22</sup>.

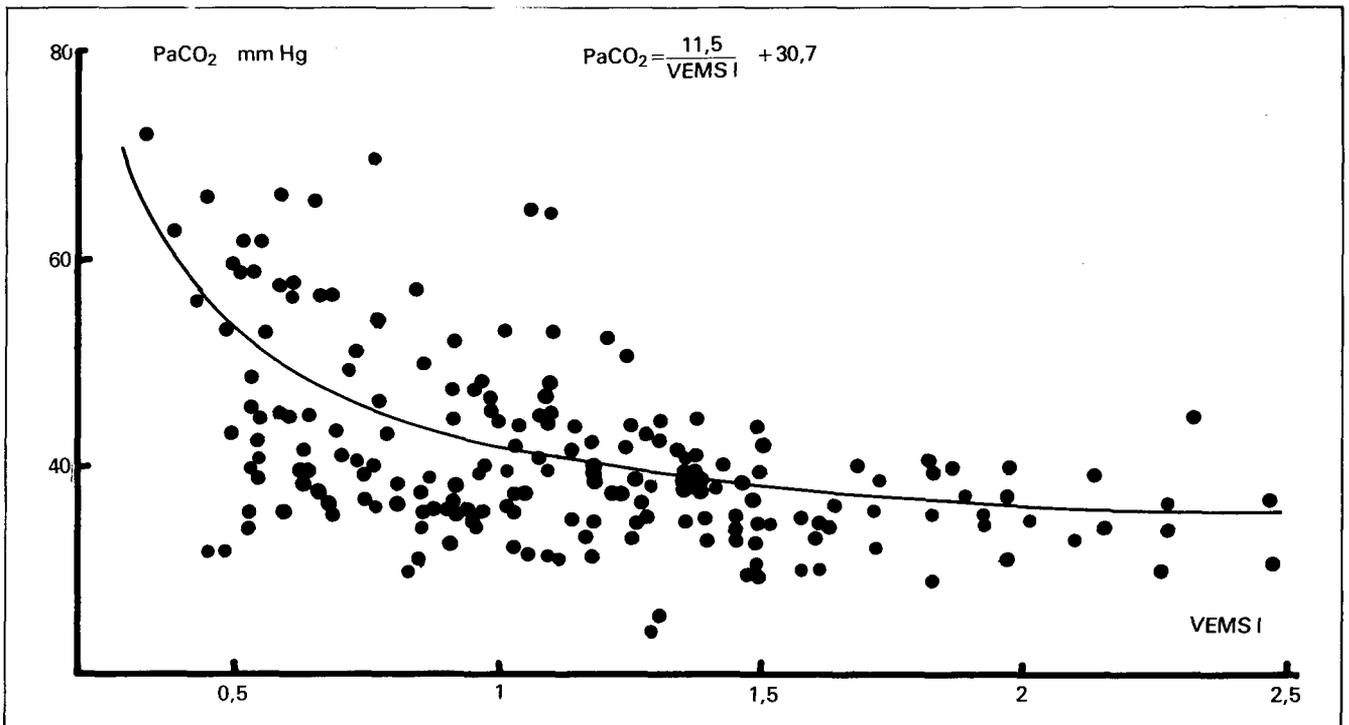




TABLA I

Valores individuales y medios, de frecuencia (r/min), volumen corriente (ml.), y volúmen minuto respiratorio (ml/min.) en los casos tomados al azar, respirando en un circuito cerrado con y sin absorbente de anhídrido carbónico, en hiperoxia.

N.º	Con absorbente			Sin absorbente			% sin ab./con ab.		
	f	Vc	Vmr	f	Vc	Vmr	f	Vc	Vmr
1	20	437	8740	17	1000	17000	85	229	195
2	19	531	10089	24	1936	46464	126	364,5	465
3	18	558	10044	21	938	19698	117	168	196
4	10	686	6860	25	1313	32825	250	191,5	478
5	12	405	4860	16	1500	24000	133	370,5	494
6	20	312	6240	25	781	19525	125	250	313
7	15	640	9600	16	1280	20480	107	200	213
8	22	297	6543	34	845	28730	154,5	284,5	440
9	20	344	6880	19	1033	19627	95	300	285
10	15	281	4215	16	375	6000	107	135,5	142
media	17,1	449,1	7406,2	21,3	1100,1	23434,9	130	249,2	322,1

TABLA II

Valores individuales y medios, de tiempo de apnea (min.), pH (u.), Sat O<sub>2</sub> (%), PaCO<sub>2</sub> (mmHg.) y PaO<sub>2</sub> (mmHg.), de 7 casos durante y después de hiperventilación yatrogénica.

	T.º apnea	pH	Sat O <sub>2</sub>	PaCO <sub>2</sub>	PaO <sub>2</sub>
1	50"	7'5 - 7'41	99- 89	56-74	-
2	120"	7'67 - 7'53	97- 96	26-46	-
3	135"	7'46 - 7'27	97- 96	14-34	-
4	135"	7'48 - 7'32	-	18-32	-
5	135"	7'695-7'55	100-100	29-52	290-168
6	145"	7'68 - 7'43	-	21-51	-
7	210"	7'78 - 7'52	100- 65'5	19-48	75- 27
media	132'8"	7'609-7'433	99- 79'9	26'1-48'1	-

Los datos correspondientes a los 7 casos de hiperventilación yatrogénica se muestran en la tabla II y en la figura 6.

En las tablas III y IV están los datos que corresponden a los tests de estimulación con anhídrido carbónico o con hipoxia. Constan los diagnósticos de cada caso, siendo normales 9 de los primeros 18, y dos de los seis segundos. Los valores de las pendientes, S, y de la PaCO<sub>2</sub> para una ideal ventilación igual a cero, B<sup>16</sup>, son para el grupo normal, S = 2,29, y B = 31,2, para el grupo de bronconeumópatas obstructivos crónicos de S = 0,38, y B = 29,8 y para el caso de hipoventilación alveolar primaria de S = 0,727 y B = 55,2. En la figura 7 constan los casos individuales junto a las líneas de regresión que corresponden a estos datos.

La tabla V recoge los datos de un caso, incluido en varias de las series anteriores, y que reúne los criterios de hipoventilación alveolar primaria: Se trata de una mujer de 51 años, sin historia de BOC, ni de otra patología crónica respiratoria, ni evidencia clínica de enfermedad nerviosa central o periférica o muscular, y que ingresó en repetidas ocasiones en insuficiencia respiratoria; no se midió, por falta del utillaje adecuado, la presión inspi-

Fig. 5. Sobre el mismo esquema de la figura 4 se han hecho constar los límites para una significación de 95 %. Los casos individuales representados corresponden a bronquitis crónica, enfisema, obesidad, o hipoventilación alveolar primaria, uniendo con una recta los de un mismo paciente.

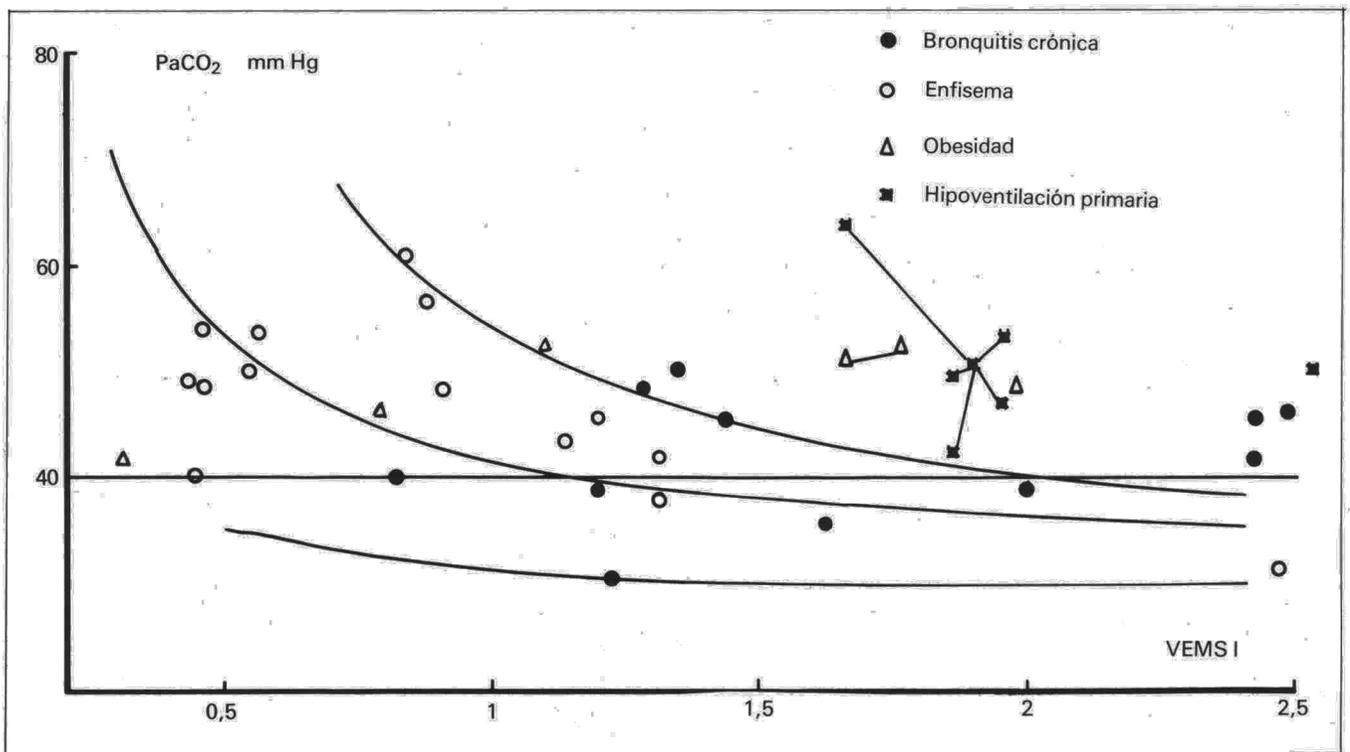


TABLA III

Valores individuales y medias de edad (años), frecuencia (r/min.), volumen minuto respiratorio (l/min.), pH (u.), PaO<sub>2</sub> (mmHg.), PaCO<sub>2</sub> (mmHg.), con aire ambiente y con CO<sub>2</sub> al 5 % en oxígeno.

N.º	Diag.	Edad	aire ambiente					CO <sub>2</sub> al 5 %				
			f	Vmr	pH	PaO <sub>2</sub>	PaCO <sub>2</sub>	f	Vmr	pH	PaO <sub>2</sub>	PaCO <sub>2</sub>
1	Ulcus	31	15	12'9	7'46	84	31	13	22'8	7'39	455	38
2	Q.hid.	29	19	13'5	7'44	98	37	25	27'7	7'41	380	38
3	Normal	58	28	6'4	7'4	60	40	17	15'6	7'35	510	48
4	Ulcus	51	21	9	7'39	78	43	22	22	7'35	500	48
5	Normal	59	14	8	7'43	73	32	19	25	7'37	520	37
6	Polínico	18	17	6'9	7'39	87	30	19	21'5	7'35	510	34
7	Varices	40	17	10'4	7'42	79	41	21	27'6	7'43	510	42
8	Dupuytren	54	16	13	7'41	69	34	23	28	7'39	475	44
9	Bocio	35	16	6'3	7'4	97	30	19	16'2	7'35	510	41
media normales:		41'7	18'1	9'6	7'415	80'5	35'3	19'8	22'9	7'376	485'5	41'1
10	Boc	55	14	6	7'45	61	55	16	20	7'37	390	68
11	Boc	48	12	6	7'42	52	43	16	15'7	7'4	210	54
12	Boc	57	13	7	7'3	40	48	17	14	7'29	420	100
13	Boc	62	18	8'5	7'33	51	49	28	13'8	7'38	315	65
media Boc:		55'5	14'3	6'9	7.375	53	48	19'3	15'9	7'36	333'8	71'8
14	Hipovent.	51	20	10	7'35	55	65	18	5'7	7'31	385	74
15	Hipovent.	51	17	5	7'37	60	66	10	6	7'31	425	72
16	Obesidad	55	27	9'6	7'45	53	52	27	16'3	7'41	375	57
17	E. mitral	52	18	10	7'44	61	45	23	14	7'42	430	66
18	Hipersomni.	86i	17	9'6	7'35	85	32	19	22	7'37	410	38

ratoria máxima con la vía aérea cerrada, pero la máxima presión inspiratoria en una inspiración forzada fue superior a 20 cm. H<sub>2</sub>O, y probablemente era superior a 30, aunque es imposible medirlo ya que el trazado se salió de los límites de la inscripción.

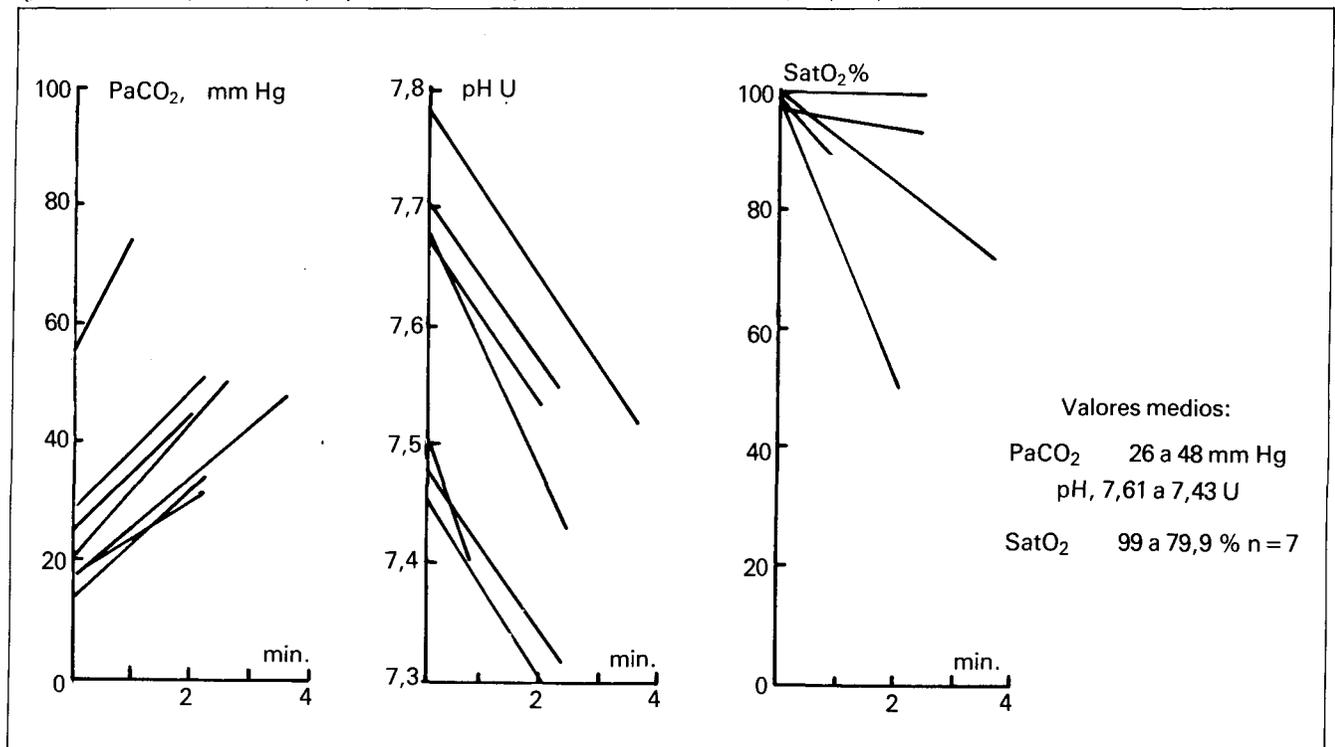
La tabla VI, muestra una serie de factores estimulantes y depresores de la respiración<sup>24,16</sup>.

### Discusión

El estudio ideal del control de la respiración sería poder explorar ana-

líticamente, los aspectos siguientes: a) los centros respiratorios, b) después el control del patrón ventilatorio, c) la regulación de la ventilación alveolar y por último d) la integración de todo este control en un sistema único, y con el resto de las actividades del sujeto. Los propios centros aparecen inasequibles, en

Fig. 6. 7 casos de hiperventilación yatrogénica: cada línea representa la evolución durante la apnea posthiperventilación, de cada caso individual.



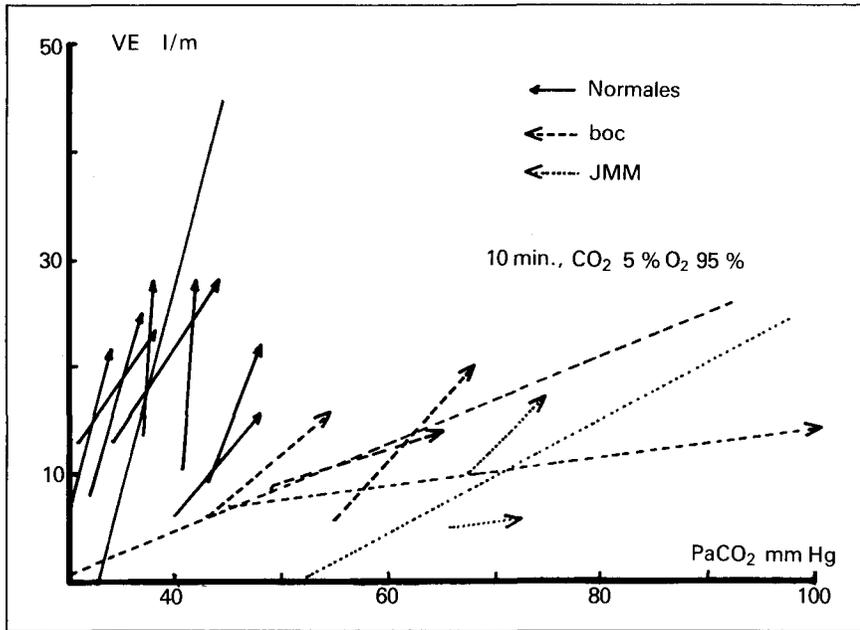


Fig. 7. Pruebas de estimulación central con CO<sub>2</sub>. Volumen minuto respiratorio y PaCO<sub>2</sub>, antes y después de respirar 10' con CO<sub>2</sub> al 5% en oxígeno. Las flechas corresponden a casos individuales y las líneas a la media de cada grupo: continua, normales; discontinua, bronconcomopatías obstructivas crónicas; de puntos, hipoventilación alveolar primaria.

el momento actual, a la exploración específica. El sistema de control del patrón ventilatorio puede ser analizado viendo el régimen ventilatorio o estudiando parámetros específicos sobre el volumen corriente y la frecuencia, o con la maniobra de la apnea mantenida. La regulación de la ventilación alveolar puede investigarse con su expresión más clara, la PaCO<sub>2</sub>. La integración global de la respiración dentro de las alteraciones globales del sujeto, se puede ver con tests de esfuerzo, que son sintéticos. Igualmente sintéticos son aproximaciones como la relación VEMS/PaCO<sub>2</sub>, o en general los test de estimulación central. Tienen intención de ser más analíticos, y más próximos a la regulación puramente central de la respiración, tests como la presión de oclusión inicial o la recogida del electrograma diafragmático.

1. El primer análisis es la observación clínica del enfermo, su régimen ventilatorio, con medida de la frecuencia y estimación del volumen corriente, ritmicidad de la respiración, con la presencia o no de respiraciones más profundas, espaciadas, o la aparición de ritmos anormales como Cheyne-Stokes o Kusmaul. El análisis de la respiración, y la discriminación del volumen minuto respiratorio en volumen corriente y frecuencia, puede aportar interesante información en el sujeto normal o en el paciente.

Milio-Emili<sup>25</sup> y Remmers<sup>26</sup>, señalan la necesidad de su consideración por separado introduciendo los parámetros, t<sub>i</sub>/t<sub>t</sub> o relación entre el tiempo inspiratorio y el total, como índice de la secuencia temporal de la respiración, t<sub>i</sub> o tiempo inspiratorio, como el tiempo en el que se interrumpe la

inspiración, por inhibición vagal a partir de los mecanorreceptores pulmonares, y V<sub>i</sub> o flujo inspiratorio, como índice cuantitativo de la estimulación inspiratoria.

El comportamiento de estos parámetros es diferente ante los estímulos de CO<sub>2</sub> y de O<sub>2</sub>: en el estímulo hipercápnico, no disminuye el tiempo inspiratorio, aumentando el flujo inspiratorio medio; en hipoxia aumenta el flujo inspiratorio medio y disminuye el tiempo de inspiración. En seis de nuestros casos de la primera serie, la relación tiempo inspiratorio a tiempo total es de 0,309, el tiempo inspiratorio medio es de 1,245 seg. y el flujo inspiratorio medio es de 499,9 ml/seg. respirando en reposo y en ambiente de hiperoxia; sometidos al estímulo hipercápnico, no se modifica la relación tiempo inspiratorio a total disminuye levemente el tiempo inspiratorio, y sobre todo aumenta cuatro veces el flujo inspiratorio medio; los valores respectivos en un caso de hipoventilación alveolar primitiva fueron de 0,467, 2,07 y 123,9, donde destaca el bajo flujo inspiratorio medio, siendo tras la hipercapnia, 0,501, 1,942 y 185,6. La representación en la figura 1, muestra que todos los casos tienen aparentemente una buena respuesta vagal, pero mientras el grupo control aumenta mucho su flujo inspiratorio, 432,7 %, el hipoventilador sólo lo aumenta escasamente, 153,1 %. La medida del flujo inspiratorio medio puede dar una buena información en el sujeto normal sobre la estimulación central a la inspiración, pero tiene las mismas limitaciones que la medida del volumen minuto respiratorio en el paciente con mecánica respiratoria alterada.

En un caso de Cheyne-Stokes se han medido estos parámetros observando separadamente sus fases creciente y decreciente: En ambas la frecuencia fue similar, pero el volumen corriente y el volumen minuto respiratorio fueron mayores en la fase creciente; el tiempo inspiratorio es menor en la fase creciente, y su flujo inspiratorio medio, mayor. A la luz de los datos de Remmers, parece que en la fase creciente el estímulo nervioso de la inspiración fue mayor que en la fase decreciente, lo cual es común a los estímulos hipóxico e hipercápnico, y además había un cierto acortamiento del tiempo inspiratorio, lo cual sugiere estimulación hipóxica, o sea que la fase creciente representa una mayor ventilación correspondiente a una mayor estimulación inspiratoria.

TABLA IV

Valores individuales y medias, de edad (años), frecuencia (r/min.), volumen minuto respiratorio (l/min.), pH (u.), PaO<sub>2</sub> (mmHg.), PaCO<sub>2</sub> (mmHg.), con aire ambiente y con oxígeno al 12 %.

N.º	Diag.	Edad	aire ambiente						O <sub>2</sub> al 12 %				
			f	Vmr	pH	PaO <sub>2</sub>	PaCO <sub>2</sub>	f	Vmr	pH	PaO <sub>2</sub>	PaCO <sub>2</sub>	
1	Hipovent.	51	17	4'4	7'4	58	65	17	5'1	7'41	30	56	
2	Normal	58	17	7'4	6'8	68	35	17	7'4	7'45	41	35	
3	Hipovent.	51	17	4'4	7'36	58	66	17	4'6	7'45	30	50	
4	Boc	55	14	4'2	7'42	57	60	14	6	7'52	39	37	
5	Obesidad	55	28	9'8	7'43	55	52	30	12	7'47	32	42	
6	Der. pleur.	42	22	11'9	7'48	69	30	31	16'1	7'57	31	22	
	media	52	19'2	7	7'417	60'8	51'3	21	8'5	7'478	33'8	40'3	

En otro caso de Cheyne-Stokes analizado se demuestra una absoluta discrepancia entre los gases en sangre arterial y los períodos de mayor o menor ventilación: en la fase de mayor hiperventilación se tienen los valores de PaCO<sub>2</sub> más elevada y de pH más bajo. Ambas relaciones tipifican el Cheyne-Stokes: correspondencia entre la actividad reguladora central y la respuesta ventilatoria, y falta de esta correspondencia con la situación química de la sangre arterial por desfase de la información.

2. La segunda apreciación clínica, más sencilla y habitual es la estimación de la adecuación de la ventilación alveolar a las necesidades metabólicas del sujeto, y cuya expresión más adecuada es la presión parcial de anhídrido carbónico en sangre arterial. Este parámetro es muy estable en ausencia de otros estímulos, variando durante el día apenas 2 a 3 mmHg. En una serie de 100 pacientes de nuestro laboratorio con espirometría y gradiente alveoloarterial de oxígeno normales, y tomados al azar en condiciones de trabajo standard, la PaCO<sub>2</sub> media fue de 37,4 mm. de Hg, con una desviación estandar de 3,61 mm. de Hg.

La diferencia de estos valores con los publicados por Rodríguez Becerra y colaboradores<sup>27</sup>, a nivel del mar y en condiciones de medida muy estrictas, de 38,7 con desviación estandar de 3,31 mm. de Hg., se explican por la presión barométrica diferente, que en Madrid es de 706 mm. de Hg., de media. De la normalidad de este parámetro se puede deducir una normalidad global del sistema de regulación de la respiración en condiciones fisiológicas; en patología, las variaciones de esta presión parcial, reflejarán los fenómenos compensatorios necesarios para mantener un óptimo pH intracelular, a través de un pH extracelular y una presión parcial de oxígeno adecuadas; también puede reflejar otros fenómenos no compensatorios de la regulación de la ventilación alveolar, con presiones parciales de anhídrido carbónico inadecuadas<sup>1</sup>.

La alteración mecánica respiratoria, supone la más importante limitación de la ventilación, y la mayor dificultad en el estudio de su regulación. En la figura 3 se muestra cómo a niveles más bajos de CV y de VEMS/Cv hay muy escasa modificación de la presión parcial de anhídrido carbónico, lo cual demuestra la limitación, que puede ser severa o muy severa, que la mecánica respiratoria

TABLA V

**Exploración funcional pulmonar de una mujer de 51 años, sin enfermedad respiratoria aguda o crónica, ni alteración torácica o neuromuscular clínicamente detectable.**

1. Sangre arterial en reposo, respirando aire ambiente: pH 7'41, PaO<sub>2</sub> 67 mmHg., PaCO<sub>2</sub> 55 mmHg.
2. A - a PO<sub>2</sub> 8'15 (normal para su edad 13'2 mmHg.).
3. Relación Vems/PaCO<sub>2</sub>: Vems real 1900 ml. PaCO<sub>2</sub> real 55 mmHg. PaCO<sub>2</sub> correspondiente a su Vems 37 mmHg.
4. Sangre arterial tras hiperventilación voluntaria: pH 7'58, PaO<sub>2</sub> 82 mmHg., PaCO<sub>2</sub> 28 mmHg.
5. Capacidad vital 78 %, Vems/CV 97 %, Máxima capacidad ventilatoria 77'5 % de los respectivos valores teóricos. Resistencia de la vía aérea inspiratoria inicial 2'3 cmH<sub>2</sub>O/l/seg. Compliance pulmonar 154 ml/cm H<sub>2</sub>O.
6. Tiempo de apnea: 45 segundos.
7. Oscilación de la presión esofágica en respiración normal: 2'5 cmH<sub>2</sub>O.
8. Respuesta al CO<sub>2</sub> por reinspiración: Volumen minuto respiratorio tras reinspiración, 142 % del previo (controles, 322 %).
9. Respuesta al CO<sub>2</sub> en estado estable: Pendiente 0'52 l/mmHg. (control en normales 2'29, y en Boc 0'76 l/mmHg.).
10. Respuesta a la hipoxia en estado estable: Aumento del volumen minuto respiratorio, 10 % sobre el previo (controles, 37 %).

TABLA VI

**Estimulantes y depresores de la respiración**

- Estimulantes: Corticales: Ansiedad, lesiones en la protuberancia, hemorragia cerebral, control voluntario.  
Térmicas: Sepsis, fiebre, escalofríos.  
Químicos: PaCO<sub>2</sub> elevada (hasta 80 mmHg.), cambio rápido de la PaCO<sub>2</sub>, pH de 7 a 7'4, PaO<sub>2</sub> inferior a 60 a 80 mmHg. (en adultos a nivel del mar).  
Farmacológicos: Adrenalina, lobelina, nicotina, salicilatos, niketamida, progesterona, aminofilina, doxapram.  
Reflejos pulmonares: De deflacción, de estiramiento (Head).  
Baroreceptores: Hipotensión.  
Receptores en huesos y articulaciones: Táctiles y de estiramiento de músculos.
- Depresores: Corticales: Hipertensión intracraneal, electrocución, hemorragia cerebral.  
Térmicos: Hibernación, escalofríos.  
Químicos: PaCO<sub>2</sub> superior a 80 mmHg., pH inferior a 6'9, o superior a 7'5, hipoxia profunda.  
Farmacológicos: Morfina, barbitúricos, cloranfenicol, agentes anestésicos.  
Reflejos pulmonares: De estiramiento, en arco aórtico y seno carotídeo.  
Baroreceptores: Hipertensión.  
Receptores en huesos y articulaciones: Táctiles.

induce en la respuesta ante cualquier estímulo de la respiración, y a su vez limita la validez de los tests que utilizan la medida de la ventilación externa como respuesta ventilatoria.

La fórmula propuesta por Burrows<sup>22</sup>, al relacionar en la BOC de adultos, el VEMS en valor absoluto, como expresión de la mecánica respiratoria con la presión parcial de CO<sub>2</sub>, como expresión de la ventilación alveolar, puede ayudarnos en la valoración de la actividad central, ya que los casos que se salgan ostensiblemente de esta relación, tendrán una ventilación establecida a un nivel diferente del que corresponde a su alteración mecánica. Esta relación debe hacerse en condiciones de máximo control de la enfermedad basal. Obviamente el VEMS es un parámetro poco específico y por tanto la correlación tiene un amplio margen de dispersión, lo cual disminuye mucho su precisión. En la figura 4 se recogen 200 casos, de bronconeu-

mopatía obstructiva crónica en su mayor parte, en adultos y en las condiciones de estabilidad clínica indicadas dispuestos según la secuencia global de la curva de Burrows.

En la figura 5 está esbozada la zona de mayor probabilidad de adecuación a la fórmula, de los casos vistos, y sobre este esquema se han incluido otros enfermos: dos grupos, uno de bronconeumopatía obstructiva crónica tipo bronquitis y otro tipo enfisema, bien seleccionados sobre bases clínicas, radiológicas y de laboratorio<sup>28</sup>, que en general se disponen sobre dicha zona con la única diferencia de que los enfisematosos son más severos, en esta serie cuatro de los bronquíticos tenían una PaCO<sub>2</sub> superior a la que correspondía a su VEMS absoluto; hay que hacer constar que en el trabajo original de Burrows la fórmula estaba deducida de sus casos con VEMS inferiores a 1250 ml, y posiblemente no se puede extrapolar a VEMS superiores.



Igualmente fuera del rango de correlación se encuentran tres obesos, uno de ellos, con la sospecha de hipoventilación del obeso, y otros dos, que eran los únicos que se salían de la correlación de los cinco obesos con VEMS inferior a 1500 ml, de la séptima serie de nuestros casos. Por último otros dos casos correspondían a dos pacientes a los que no se les encontró alteración mecánica o neuromuscular que justificara su hipoventilación alveolar. Por todo lo expuesto, creemos que esta primera aproximación clínica, vale para valorar la correspondencia entre alteración mecánica y ventilación alveolar, y de ahí deducir la adecuación del control de la respiración.

3. Otra evaluación clínica del control de la respiración, es el tiempo de apnea<sup>29</sup>, que tiene dos ventajas esenciales, puede medirse en hipercapnia y es independiente de la obstrucción de la vía aérea; requiere una cierta colaboración por parte del enfermo, pero en su defecto, no se obtienen los valores altos que caracterizan a la hipoventilación alveolar primaria. Hay buena correlación, inversa, entre el tiempo de apnea y la PaCO<sub>2</sub>: A una PaCO<sub>2</sub> de 50 le corresponde un tiempo de apnea, medio, aproximado de 70 segundos, y a una PaCO<sub>2</sub> de 65, le corresponden 20 segundos. En nuestro caso de hipoventilación alveolar primaria, los tiempos de apnea fueron 45 segundos con una PaCO<sub>2</sub> de 67 mm. de Hg, y 40 para una PaCO<sub>2</sub> de 64, cuando sus tiempos medios teóricos para esas PaCO<sub>2</sub> eran de 20 y 22 segundos respectivamente; ambos valores de tiempo de apnea son altos para la PaCO<sub>2</sub> actual, aunque ambos están en el límite superior de la normalidad<sup>29</sup>.

En los 7 casos de hiperventilación instrumental, los periodos de apnea observados fueron variables, de 50 segundos, a más de 3 minutos. El pH inicial en el sujeto de apnea más prolongada fue de 7,78, bajando en este caso a una presión parcial de CO<sub>2</sub> de 19 mmHg., y en otro caso de 14 mm. de Hg.; estos valores son extremos suponiendo un severísimo peligro de arritmias fatales o de vasoconstricción cerebral máxima. La variación de los parámetros pH y PaCO<sub>2</sub> fue muy homogénea, no siendo muy valorable la falta de uniformidad de la saturación de oxígeno, dadas las especiales características de la curva de disociación de la hemoglobina. Se ven además respuestas particulares como la del caso que eleva

su PaCO<sub>2</sub> de 56 a 74 mm de Hg, ya que posiblemente lo hace para poder bajar su pH de 7,5 a 7,41, o el descenso de pH de 7,46 a 7,27, ya que probablemente lo hace para poder subir la PaCO<sub>2</sub> de 14 a 34 mmHg. Esta secuencia de respuesta demuestra la interacción de los diferentes estímulos sobre los centros respiratorios: En este caso, la disminución de la concentración de hidrogeniones en el líquido cefalorraquídeo, directa o indirectamente a través de la PCO<sub>2</sub> de 13 a 34 mmHg. Esta secuencia de respuesta demuestra la interacción de los diferentes estímulos sobre los centros respiratorios: en este caso, la disminución de la concentración de hidrogeniones en el líquido cefalorraquídeo, directa o indirectamente a través de la PCO<sub>2</sub> del propio LCR, o posible aumento por la isquemia cerebral, por la vasoconstricción de la hipocapnia, o estímulos dependientes del descenso con la apnea de la PaO<sub>2</sub>.

En presencia de hipocapnia severa puede haber insensibilidad al estímulo hipóxico, llegándose a producir hipoxia muy severa, que puede ser mortal<sup>30</sup>. Esta pudo ser la situación de nuestro caso número 7, aunque no sucedió con la hipocapnia más severa de la serie, en el caso 3. Como punto de referencia a estos periodos de apnea, está la característica experiencia de Vernon<sup>30</sup>, que consiguió 8 minutos y 13 segundos de apnea, aunque lo habitual son tiempos menores de hasta 2', siendo los que mayor apnea tienen los que tienen una mayor sensibilidad a mínimas reducciones de la PaCO<sub>2</sub>. Una consecuencia de todo ello es que los tests deben analizar la respuesta a un único estímulo manteniendo estables todos los demás.

Los estímulos más habitualmente empleados son el CO<sub>2</sub> y el descenso de O<sub>2</sub> en el aire inspirado. Una primera aproximación a estos test puede ser medir la respiración en un circuito cerrado; en lo de nuestros casos sometidos a reinspiración, la frecuencia respiratoria aumentó en un 30 %, el volumen corriente aumentó en un 149,2 % y el volumen minuto respiratorio en un 222,1 %, mientras que en un caso de hipoventilación alveolar, solamente se elevó el volumen minuto en un 42 %, sin modificarse la frecuencia respiratoria.

El test de estimulación de CO<sub>2</sub> más generalizado es el de Real<sup>31</sup>, de reinspiración en un pequeño circuito cerrado con análisis secuencial de la presión parcial de anhídrido carbónico

al final de la espiración, y comparándola sucesivamente con el volumen minuto respiratorio de cada momento. En nuestra serie se ha utilizado un sistema en estado estable por razones de utilaje. La respuesta ventilatoria se expresa por la siguiente fórmula<sup>16</sup>:  $VE = S (PaCO_2 - B)$ , donde Ve es la ventilación externa en litros por minuto, S es la pendiente de la línea de regresión, expresada en litros por minuto de ventilación por mmHg de la elevación de la PaCO<sub>2</sub>, y B es la PaCO<sub>2</sub> correspondiente a una idea ventilación igual a cero. La S en la serie de Flenly fué de 2,11 para los normales, y de 0,67 para los BOC; en nuestra serie, el valor de los normales fue de 2,29, similar al de referencia, pero el de los bronquíticos fué muy diferente, 0,38; el análisis de los 4 BOC muestra que uno de ellos, con PaCO<sub>2</sub> previa en el límite de la normalidad hace una hipoventilación extrema, y que la pendiente media de los otros tres casos es de 0,76 similar a la de Flenley.

El parámetro B, es en nuestra serie de normales de 31,2 mm de Hg, y en la de los tres bronquíticos que hipoventilan moderadamente de 39 mm de Hg, lo cual puede corresponder al desplazamiento de la derecha de la línea de regresión, por la leve alcalosis presente en estos casos (exceso de base previo, medio de 1,7 meq/l.). El caso con hipoventilación alveolar primaria muestra un S descendido, 0,727, y un B muy alto, 55,2 mm de Hg., que igualmente puede ser explicado por alcalosis por hipoventilación crónica (exceso de base previo de 8 mEq/l). Esta es una demostración de la modificación del control de la respiración o de su respuesta al CO<sub>2</sub>, por la acción de uno o varios de los agentes estimulantes o depresores, referidos en la tabla 7, y uno de los cuales es la propia elevación de la PaCO<sub>2</sub>.

Similar análisis se hace con el test de hipoxia, igualmente estandarizado<sup>33,34</sup>. Weil<sup>35</sup>, propone la siguiente fórmula de predicción de la ventilación en hipoxia:  $VE = \frac{A}{PAO_2 - 32} + VE_0$ , donde VE es la ventilación externa en litros por minuto, VE<sub>0</sub> es el valor extrapolado correspondiente a una ventilación externa con una PAO<sub>2</sub> infinitamente grande, y A es el parámetro que determina la forma de la curva y cuantifica la respuesta ventilatoria, siendo estos valores en el trabajo original de A = 180,2 y VE<sub>0</sub> 4,8. En nuestra corta serie, el com-



portamiento fué muy homogéneo siendo en general de moderado descenso de la  $PaO_2$ , con sólo leve aumento de la ventilación externa; utilizando el valor  $VE_0$  de Weil, y nuestros datos de VE y  $PAO_2$ , resulta en los dos normales que A es muy bajo, 114,7, lo cual indica una pobre respuesta ventilatoria a la hipoxia; la limitación de nuestra serie justifican estos datos en nuestros casos normales, pero una posible explicación sería el que su  $PaCO_2$  media fue inicialmente baja 32,5, y después bajó 8 mm de Hg.; esta hipocapnia actúa competitivamente con el estímulo hipóxico y limita la hiperventilación hipóxica por ello estos tests deben ser hechos manteniendo estrictamente la isocapnia y Severinghaus comenta que un posible defecto familiar en la respuesta a la hipoxia, puede revelar unicamente una tendencia familiar a hiperventilar en el laboratorio<sup>13</sup>.

Desde el punto de vista clínico se debe considerar un caso como portador de hipoventilación central si reúne los siguientes criterios<sup>19,36</sup>: hipoventilación alveolar, no alteración mecánica respiratoria o alteración inferior al grado de hipoventilación, gradiente alveoloarterial de oxígeno normal, normalización de los gases en sangre arterial tras hiperventilación voluntaria, y capacidad de generar presión subatmosférica mayor de 30 mmHg en inspiración máxima con la vía aérea totalmente cerrada. En el caso de nuestra serie, presentado en la tabla 5, se reúnen estas circunstancias, salvo la presión inspiratoria, cuya determinación no se pudo hacer por las limitaciones de utillaje comentadas.

Según se ha visto, en los pacientes portadores del alteración mecánica bronquial, pulmonar o torácica, es muy difícil valorar específicamente la regulación de la respiración.

Se han propuesto dos tests independientes en mayor o menor grado de esta mecánica alterada: La medida de la presión de oclusión y el electromiograma diafragmático; otros tests tienen por el momento un interés experimental, sin evidenciarse aún una concreta aplicabilidad clínica, tests de sobrecargas elásticas y no elásticas<sup>37-39</sup> y tests de ejercicio<sup>40-42</sup>. La medida de la presión de oclusión al comienzo de la inspiración, es técnicamente sencilla, detectando las eferencias nerviosas, más la eficacia de la musculatura respiratoria, constituyendo esto su principal limitación. La medida del electromiograma

diafragmático<sup>44,45</sup>, es técnicamente más difícil, pero determina casi exclusivamente la actividad nerviosa central canalizada por el frénico, que no es toda la eferencia de los centros respiratorios, ni a su vez es exclusivamente central. Mayor volumen de trabajo, multicéntrico, es necesario para establecer el rendimiento clínico de estas pruebas.

Por otra parte, tiene un interés creciente el análisis de los reflejos pulmonares, a partir de los receptores de irritación, de estiramiento, o J, presentes en la vía aérea o en el parenquima<sup>46</sup>; este análisis puede aclarar el diferente comportamiento en cuanto al nivel de ventilación alveolar entre los dos tipos polares de la bronconeumopatía obstructiva crónica, si se demuestra que los bronquíticos han perdido la sensibilidad al  $CO_2$  al alterarse los reflejos que se originan en estos receptores de la vía aérea<sup>47</sup>.

## Conclusiones

El control de la ventilación varía de unas personas a otras, dependiendo o no de las alteraciones mecánicas de su aparato respiratorio. Su estudio puede iniciarse con la observación clínica del régimen ventilatorio, y con la  $PaCO_2$ , y su relación con datos simples de alteración mecánica. Los factores que influyen en la regulación de la respiración son varios, y actúan aditiva o competitivamente, por lo que son necesarios test de estimulación única, habitualmente con  $CO_2$  en el aire inspirado. La alteración mecánica limita variablemente la respuesta a estímulos respiratorios, por lo que en patología es muy difícil discriminar con test basado en la medida del volumen minuto respiratorio, lo que corresponde a alteración mecánica o a actividad de los centros respiratorios; en estos casos se deberían hacer tests independientes de la situación mecánica del sujeto, de los cuales, el estudio del electromiograma del diafragma, o la medida de la presión de oclusión, son los que tienen mejores perspectivas.

En fisiología sería interesante el análisis de muestras elevadas de población normal para discriminar el probable grupo de personas con actividad respiratoria central disminuida, dirigiendo a este grupo medidas preventivas de enfermedades respiratorias crónicas. En patología el análisis de la regulación de la ventila-

ción puede favorecer la comprensión de la fisiopatología de determinados enfermos, puede permitir una mejor evaluación, y puede determinar el tipo de tratamiento o sus riesgos. Se considera necesario ampliar la información del control de la respiración en pacientes, con test bien estandarizados.

## Resumen

La exploración de la regulación de la respiración puede hacerse desde un punto de vista clínico, con la medida del tiempo inspiratorio, del flujo medio inspiratorio, de la  $PaCO_2$ , y de la relación  $Vems/PaCO_2$ , o con sencillos test de estimulación central, reinspiración, hipercapnia o hipoxia. Estos tests tienen una importante limitación en la alteración de la mecánica respiratoria del paciente; para evitarla, se han propuesto pruebas prácticamente independientes de ellas, como la presión de oclusión, o el electromiograma diafragmático.

La realización de estos test tiene interés fisiológico, fisiopatológico, diagnóstico y terapéutico, por lo que es conveniente realizarlos, ante la sospecha clínica de hipoventilación alveolar de origen central.

En este trabajo se presentan datos de la valoración, clínica y con sencillos test, de la regulación de la respiración y la exploración funcional pulmonar de un caso con hipoventilación alveolar primaria.

## Summary

### CLINICAL EVALUATION OF THE CONTROL OF RESPIRATION

The exploration of the regulation of respiration can be made from a clinical point of view with the measurement of inspiratory time, average inspiratory flow, of  $PaCO_2$ , and of the relation  $Vems/PaCO_2$ , or with simple tests of central stimulation, reinspiration, hypercapnia or hypoxia. These tests have an important limitation in the alteration of the respiratory mechanics of the patient. To avoid them, practical tests independent of them have been proposed, such as occlusion pressure or diaphragmatic electromyography.

The results of these tests are of



physiological, physiopathological, diagnostic and therapeutical interest, and therefore it is convenient to carry them out when there is a clinical suspicion of alveolar hypoventilation of central origin.

In this paper, the authors present data of the evaluation, clinical picture, and with simple tests, of the regulation of respiration and functional pulmonary exploration of a case with primary alveolar hypoventilation.

#### AGRADECIMIENTO

Agradecemos a los Drs. Esteban de la Torre y Acerete Guillén, y a doña Melchora Antón, su colaboración en la parte de este estudio realizada en el Departamento Central de Exploración Cardiopulmonar del Hospital Clínico de San Carlos (Dr. P. Zarco).

#### BIBLIOGRAFIA

1. BOUHUYS, A.: Breathing. Physiology, environment and lung disease. Grune and Stratton. New York. 1974.
2. IRSIGLER, G.B.: Carbon dioxide response lines in young adults: The limits of the normal response. *Am. Rev. Resp. Dis.*, 114: 529, 1976.
3. PATRICK, J.M. HOWARD, A.: The influence of age, sex, body size on the control and pattern of breathing during CO<sub>2</sub> inhalation in caucasians. *Respir. Physiol.*, 16: 337, 1972.
4. MOORE, G.G., ZWILLICH, C.W., BATALIA, J.D., COTTON, E.K. y WEIL, J.V.: Respiratory failure associated with familial depression of ventilatory response. *New Eng. J. Med.*, 295: 861, 1976.
5. BERAL, V. y READ, D.J.C.: Insensitivity of respiratory center to carbon dioxide in the Engé people of New Guinea. *Lancet*, 2: 1.291, 1971.
6. SAUNDERS, N.A., HEILPERN, S. y REBUCK, A.S.: The relation between personality and ventilatory response to carbon dioxide in normal subjects. A role in asthma?. *Brit. Med. J.*, 1: 719, 1972.
7. ZWILLICH, C.V., SUTTON, F.D., PIERSON, D.J., CREAG, E.M. y WEIL, J.V.: Decreased hypoxic ventilatory drive in the obesity-hypoventilation syndrome. *Am. J. Med.*, 59: 343, 1975.
8. CHERNIACK, R.M. y SHIDAL, D.P.: The effect of obstruction on the ventilatory response to CO<sub>2</sub>. *J. Clin. Invest.*, 35: 1.286, 1956.
9. KEPRON, W., CHERNIACK, R.M.: The ventilatory response to hypercapnia and to hypoxemia in chronic obstructive lung disease. *Am. Rev. Resp. Dis.*, 108: 843, 1973.
10. MORRIL, C.G. y CROPP, G.J.A.: Ventilatory response to asthmatic children to progressive isocapnic hypoxia. *Am. Rev. Res. Dis.*, 113: 255, 1976.
11. LOURENÇO, R.V., TURINO, G.M., DAVIDSON, L.A.C. y FISHMAN, A.P.: The regulation of ventilation in diffuse pulmonary fibrosis. *Am. J. Med.*, 38: 199, 1965.
12. EDELMAN, N.H. LAHIRI, S., BRAUDO, L., CHERNIACK, N.S. FISHMAN, A.P.: The blunted ventilatory response to hypoxia in cyanotic congenital heart disease. *New Eng. J. Med.*, 282: 405, 1970.
13. SEVERINGHAUS, J.W.: Chemical regulation of ventilation: Who needs it?. *New Eng. J. Med.*, 295: 895, 1976.
14. RHOADS, G.G. y BRODY, J.S.: Idiopathic alveolar hypoventilation: Clinical spectrum. *Ann. Int. Med.*, 71: 271, 1969.
15. LOPEZ-MAJANO, V. y DUTTON, R.E. Regulation of respiration during oxygen breathing in chronic obstructive lung disease. *Am. Rev. Resp. Dis.*, 108: 232, 1973.
16. NUNN, J.F.: Applied respiratory physiology. Butterworths. London. 2nd edition. 1977.
17. GLENN, W.W.L., HOLCOMB, W.G., GEE, J.B.L. y RATH, R.: Central hypoventilation: Long term ventilatory assistance by radio frequency electrophrenic respiration. *Ann. Surg.*, 172: 755, 1970.
18. GAY, R.: Les methodes de stimulation respiratoire. Etat actuel et perspectives. *Bull. Physiopath.*, 10: 751, 1974.
19. BORGSTROM, S.G. y BULOW, K.: Preoperative determination of the dumping disposition by a respiratory parameter. *Scand. J. Gastroenterol.*, 2: 261, 1967.
20. ALFARO ABREU, J.: Hemorragias broncopulmonares en neumología. 2.ª Ponencia del X Congreso de Separ. Murcia, 1977. Libro de ponencias, editado por Liade.
21. SWINSCOW, T.D.: Statistics at square one. *Brit. Med. J.*, 1: 1.262, 1976.
22. BURROWS, B., STRAUSS, R.H. y NIDEN, A.H.: Chronic obstructive lung disease: 3. Interrelationships of pulmonary function data. *Am. Rev. Resp. Dis.*, 91: 861, 1965.
23. MARTIN ESCRIBANO, P.: Volúmenes y flujos aéreos en el enfisema pulmonar. *Rev. Clin. Esp.*, 133: 125, 1973.
24. KENDING, E.L.: Disorders of the respiratory tract in children. Saunders. Philadelphia. 1967.
25. MILIC-EMILI, J. y GRUNSTEIN, M. M.: Drive and timing components of ventilation. *Chest* 70 supp: 131, 1976.
26. REMMERS, J.E.: Analysis of ventilatory response. *Chest* 70 supp: 134, 1976.
27. RODRIGUEZ BECERRA, E., DIAZ FERNANDEZ, M., CASTILLO GOMEZ, J., MONTEMAYOR RUBIO, P., RAMIS BISEL-LACH, P. y VERANO RODRIGUEZ, A.: Valores gasométricos normaes en nuestro laboratorio. Su relación con otros parámetros de la exploración funcional respiratoria. *Arch. Bronconeum.*, 12: 68, 1976.
28. NASH, E.S., BRISCOE, W.A. y COURNAND, A.: The relationship between clinical and physiological findings in chronic obstructive disease of the lungs. *Med. Thorac.*, 22: 305, 1965.
29. STANLEY, N.N., CUNNINGHAM, E.L., ALTOSE, M.D., KELSEN, S.G., LEVINSON, R.S. y CHERNIACK, N.S.: Evaluation of breath holding in hypercapnia as a simple test of respiratory chemosensitivity. *Thorax*, 30: 337, 1975.
30. McDONELL, K., BOWERS, J.T. y FLYNN, R.E.: Posthyperventilation apnea associated with severe hypoxemia. *Chest*, 70: 554, 1976.
31. READ, D.J.C.: A clinical method for assessing the ventilatory response to CO<sub>2</sub>. *Australas. Ann. Med.*, 16: 20, 1967.
32. FLENLEY, D.C. y MILLAR, J.S.: The effects of carbon dioxide inhalation on the inspiratory work of breathing in chronic ventilatory failure. *Cli. Sci.*, 34: 385, 1968.
33. EDELMAN, N.H., EPSTEIN, P.E. y LAHIRI, S.: Ventilatory response to transient hypoxia and hypercapnia in man. *Respir. Physiol.*, 17: 302, 1973.
34. REBUCK, A.S. y CAMPBELL, E.J.M.: A clinical method for assessment the ventilatory response to hypoxia. *Am. Rev. Resp. Dis.*, 109: 345, 1974.
35. WEIL, J.V., E., SODAL, I.E., FRIESEN, W.O., UNDERHILL, B., FILLEY, G.F. y GROVER, R.R.: Hypoxic ventilatory drive in normal man. *J. Clin. Invest.*, 49: 1.061, 1970.
36. CHERNIACK, N.S.: The clinical assessment of the chemical regulation of ventilation. *Chest*, 70: 274, 1976.
37. MILIC-EMILI, J., NATHONISEN, N., BRYAN, A.C., CAMPBELL, E.J.M., REMMERS, J., SAUNDERS, M.A. y ZECHMAN, J.Jr.: Workshop on assessment of respiratory control in humans: V. The use of loads to study ventilatory control. *Am. Rev. Resp. Dis.*, 11: 713, 1977.
38. CHERNIACK, R.M. y SNIDAL, D.P.: The effect of obstruction to breathing on the ventilatory response to CO<sub>2</sub>. *J. Clin. Invest.*, 35: 1286, 1956.
39. LOURENÇO, R.V., CHERNIACK, N.S., MALM, J.R. y FISHMAN, A.P.: Nervous output from the respiratory center during obstructed breathing. *J. Appl. Physiol.*, 21: 527, 1966.
40. WASSERMAN, K. y WHIPP, O.J.: Exercise physiology in health and disease. *Am. Rev. Resp. Dis.*, 112: 219, 1975.
41. JONES, N.L. Use of exercise in testing respiratory control mechanisms. *Chest*, 70: 169, 1976.
42. TURINO, G.M., CUGELL, D.W., GOLDRING, R.M., JONES, N.L., MELLINS, R.G., NADEL, J.A. y WASSERMAN, K.M.: Workshop on assessment of respiratory control in humans: Vi. The use of exercise to study ventilatory control. *Am. Rev. Resp. Dis.*, 115: 715, 1977.
43. WHITELAW, W.A., DERENNE, J.P. y MILIC-EMILI, J.: Occlusion pressure as a measure of respiratory output in conscious man. *Respir. Physiol.*, 23: 181, 1975.
44. EVANICH, M.J.: Workshop on assessment of respiratory control in humans: IV. Measurement of the electrical activity in respiratory muscles. *Am. Rev. Resp. Dis.*, 115: 541, 1977.
45. LOPATA, M., EVANICH, M.J. y LOURENÇO, R.V.: The electromyogram of the diaphragm in the investigation of human regulation of ventilation. *Chest*, 70 supp: 162, 1976.
46. WIDDICOMBE, J.G.: Studies on afferent airway innervation. *Am. Rev. Resp. Dis.*, 115 Supp: 99, 1977.
47. MURRAY, J.F.: Cardiorespiratory control. *Am. Rev. Resp. Dis.*, 115 Supp: 261, 1977.