

# Control de la ventilación en asmáticos durante la intercrisis\*

Dr. José P. Arcos<sup>1</sup>, Dr. Héctor Piriz<sup>2</sup>, Dr. Francisco J. Hurtado<sup>3</sup>, Sra. Alicia da Rosa<sup>4</sup>, Dr. Daniel Machiavello<sup>5</sup>

*Se estudiaron 30 asmáticos durante el período intercrítico de su enfermedad. Se compararon los resultados con los de una población normal, referencia para nuestro medio. Se midió la presión generada contra la vía aérea ocluida, a los 100 ms del comienzo de la inspiración ( $P_{O,1}$ ), y se efectuó el análisis esquemático del ciclo respiratorio.*

*Se encontraron significativamente elevados: volumen minuto, volumen corriente, flujo medio inspiratorio y  $P_{O,1}$ .*

*Existió una correlación negativa entre  $P_{O,1}$  y los índices de obstrucción al flujo espiratorio: VEMS, VEMS/CVF y  $V_{max}$  25%.*

*Se concluye que la población de asmáticos estudiada se encuentra, durante la intercrisis, con hiperventilación inadecuada, por aumento del impulso neuromuscular inspiratorio, vinculado al grado de obstrucción al flujo aéreo.*

## INTRODUCCION

En la crisis asmática se observan alteraciones fisiopatológicas que colocan al paciente en una situación desventajosa, dado el alto costo energético que insume su respiración. Algunos de estos mecanismos aumentan el trabajo respiratorio porque trastornan la mecánica torácica o pulmonar: aumento de la resistencia de la vía aérea; actividad sostenida de los músculos inspiratorios, con aumento de la capacidad residual funcional (CRF) y distorsión de la caja torácica y el abdomen (1, 2).

Se han descrito también dos trastornos cuya presencia traduce, además, un cambio en el sistema de control de la ventilación: hiperventilación y patrón respiratorio alterado (3).

La hiperventilación es eficaz, pero inadecuada (4), ya que se eleva por encima de lo necesario para eliminar el CO<sub>2</sub> producido. Su traducción gasométrica es la hipocapnia arterial. Sólo con los grados más severos de obstrucción bronquial, o durante la fatiga muscular, aparece la hipercapnia (5).

El patrón respiratorio, generalmente rápido y superficial, no parece ser el más efectivo para una ventilación alveolar dada (6, 7).

Se han manejado varias hipótesis que intentan explicar los mecanismos de estas dos alteraciones (3, 8): estímulos químicos (hipoxemia), que a través de los quimiorreceptores inducen hiperventilación; estímulo

\* Departamento de Fisiopatología y Clínica Médica "D" Hospital de Clínicas - Facultad de Medicina Montevideo - Uruguay

## PALABRAS CLAVE:

Asma - fisiopatología  
Respiración - fisiopatología

1. Profesor Adj. de Fisiopatología
2. Asistente de Fisiopatología
3. Asistente de C.T.I.
4. Técnico Neumocardiólogo
5. Médico Residente del M.S.P.

los reflejos mediados por vía vagal; estímulos de la conciencia y el siquismo.

En la intercrisis, o etapa asintomática de la enfermedad, se han comprobado hechos similares, si bien los datos publicados son dispares (9, 10). El estudio de este período reviste un doble interés: del punto de vista clínico, permite conocer cuál es la situación funcional del enfermo cuando él cree no estar afectado. Desde el punto de vista fisiopatológico, la obtención de resultados se simplifica y se aclaran mecanismos generalmente oscurecidos por la gravedad multifactorial de la crisis.

Realizamos el estudio de asmáticos asistidos en el Hospital de Clínicas, con el objeto de determinar su patrón ventilatorio durante la intercrisis y analizar el sistema de control de la ventilación. Estudiamos una población normal para obtener valores de referencia de los parámetros del control ventilatorio para nuestro medio.

## MATERIAL Y METODO

Se estudiaron 30 pacientes asmáticos de la población que habitualmente se asiste en la Policlínica de Asma de la Clínica Médica "D" del Hospital de Clínicas: 10 hombres y 20 mujeres, con edades entre 16 y 74 años,  $\bar{x}$  = 35.

Todos se encontraban en el período intercrítico de su enfermedad, sin síntomas en el momento de las pruebas. Recibían la medicación que habitualmente les era indicada (Cuadro I).

El estudio del control de la ventilación se realizó según metodología anteriormente descrita (11). Se hace respirar al paciente por intermedio de una pieza bucal, anulando la ventilación nasal, en un neumatógrafo. Una válvula unidireccional con oclisor neumático permite interrumpir el flujo inspiratorio sin que el sujeto anticipe la maniobra. La duración de la oclusión no excede los 400 ms, de tal forma que en caso de percibirla, no produce sensaciones desagradables ni estado de alerta. Se realizan de 5 a 10 oclusiones durante las que se mide la presión negativa inspiratoria en un punto cercano a la boca, a los 100 ms del comienzo de la inspiración, ( $P_{O.1}$ ).

Se registraron también: volumen minuto espiratorio (VE), frecuencia respiratoria (f), volumen corriente (Vc), tiempo inspiratorio (Ti), y tiempo total del ciclo respiratorio (Ttot).

Durante el estudio de los sujetos permanecieron en una habitación aislada y tranquila, escuchando música por medio de audífonos.

Se utilizó un neumatógrafo tipo Fleisch, (O EM T1) para respiración espontánea y uno de pantalla para la espirometría forzada. Se usaron transducto-

**CUADRO I**  
Asmáticos

| MEDICACION     | No. DE PACIENTES |
|----------------|------------------|
| Beta 2         | 4                |
| Beta 2 + T     | 12               |
| Beta 2 + C     | 1                |
| Beta 2 + C + T | 8                |
| T              | 4                |
| C              | 1                |

Medicación en el momento del estudio.  
Beta 2: Beta 2 estimulantes. T: Teofilina. C: corticoides.

res de presión Sanborn 270 y 268 B. Se registró en un Polyviso Sanborn 7700.

Luego del estudio del control de la ventilación se realizó una espirometría forzada (flujo-volumen y volumen-tiempo) y una gasometría arterial.

Los resultados se compararon con los de una población normal, seleccionada entre el personal médico del Hospital: 10 hombres y 9 mujeres, con edad entre 22 y 39 años,  $\bar{x}$  = 27.6.

Se analizaron los resultados mediante el test de "t" para muestras independientes y el test de correlación-regresión.

**CUADRO II**  
Asmáticos

|                   |               |
|-------------------|---------------|
| CVF               | 78 + 16%      |
| VEMS              | 68 + 17%      |
| VEMS/CVF          | 72 + 9%       |
| Vmax 50           | 44 + 21%      |
| Vmax 25           | 38 + 21%      |
| F 25-75           | 49 + 19%      |
| PaO <sub>2</sub>  | . 87 + 8 mmHg |
| PaCO <sub>2</sub> | 32 + 4 mmHg   |

Espirometría (Valores en % del predicho, x + DS) y gases en sangre en el momento del estudio.

CVF: capacidad vital forzada.

VEMS: volumen espirado en el 1er. s. Vmax 50 y Vmax 25: flujos al 50% y 25% de la CVF. F 25-75: Flujo medio entre 25% y 75% de CVF.

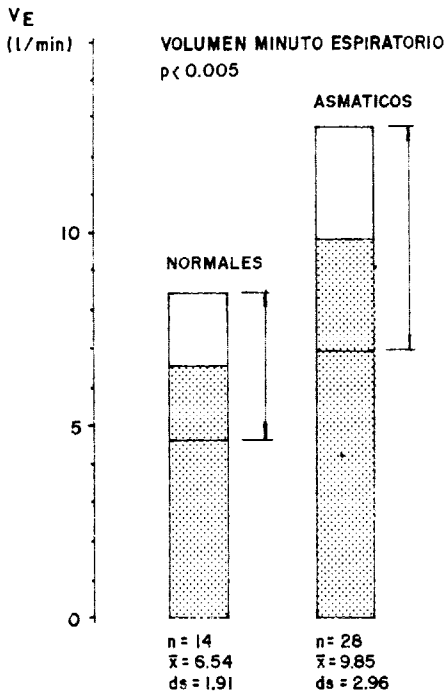


FIGURA 1

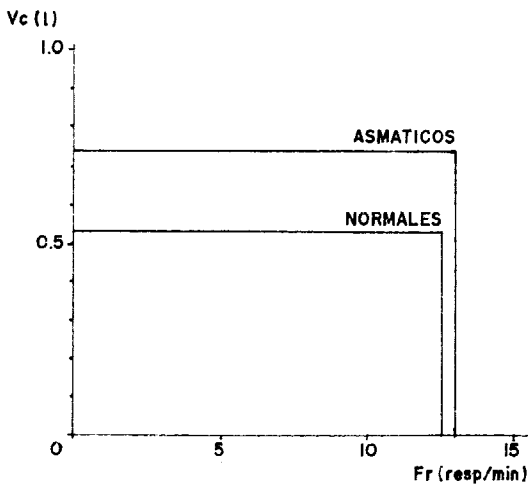


FIGURA 2

Ordenadas: volumen corriente promedio (litros).  
 Abcisas: frecuencia respiratoria.

**RESULTADOS**

**Ventilación pulmonar y gases en sangre**

La espirometría forzada de los pacientes se muestra en el Cuadro II. Se los juzgó como en remisión clí-

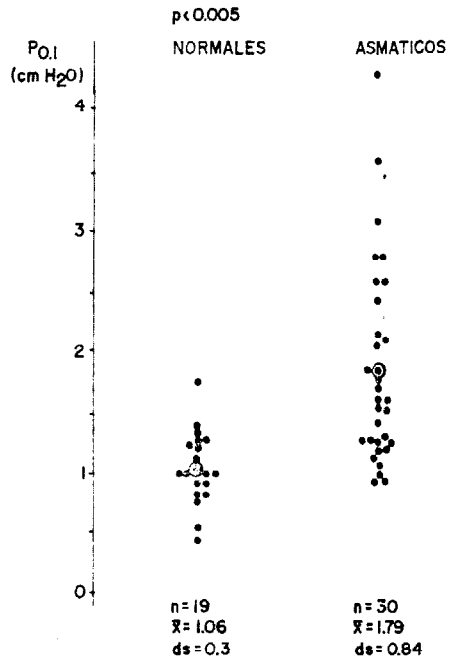


FIGURA 3

Presión de oclusión bucal

nicá por el interrogatorio y el examen. De hecho, y como sucede habitualmente, los flujos forzados se encontraron disminuidos.

El VE se encontró significativamente aumentado (Cuadro III). La f fue similar a la del grupo de sujetos normales, mientras que el Vc fue mayor que el normal (Figs. 1 y 2).

Esta hiperventilación se acompañó de hipocapnia. La PaCO<sub>2</sub> fue de 32 ± 4 mmHg. El rango de valores se encontró entre 25 y 41 mmHg. Sólo 2 pacientes superaron los 35 mmHg, con valores de 37 y 41 mmHg.

La PaO<sub>2</sub> fue de 87 ± 8 mmHg, con un rango entre 84 y 105 mmHg. Se calculó la PaO<sub>2</sub> esperada para la edad (12), según: PaO<sub>2</sub> = 104.2 - 0.27 x edad. La relación PaO<sub>2</sub>/PaO<sub>2</sub> (e) estuvo en un rango de 0.86 a 1.11, con un promedio de 0.93 ± 0.08.

**Control de la ventilación (Cuadro III)**

La PO,1 se encontró significativamente elevada (Fig. 3). El flujo medio inspiratorio (Vc/Ti), calculado según los promedios de los volúmenes corrientes y sus respectivos tiempos inspiratorios, fue superior al normal (Fig. 4).

El análisis esquemático del ciclo respiratorio (Fig. 5) muestra gráficamente un ciclo representativo de am-

CUADRO III

|                           | NORMALES      | ASMATICOS     |           |
|---------------------------|---------------|---------------|-----------|
| f (r/min)                 | 12.5 + 2.7    | 13 + 4        | N.S.      |
| Vc (L)                    | 0.528 + 0.154 | 0.742 + 0.230 | P < 0.005 |
| VE (L/min)                | 6.54 + 1.91   | 9.85 + 2.96   | P < 0.005 |
| Ti (s)                    | 1.97 + 0.33   | 1.69 + 0.53   | P < 0.025 |
| Ti/Ttot                   | 0.405 + 0.06  | 0.388 + 0.06  | N.S.      |
| Vc/Ti (ml/s)              | 266 + 60      | 426 + 140     | P < 0.005 |
| PO,1 (cmH <sub>2</sub> O) | 1.06 + 0.3    | 1.79 + 0.84   | P < 0.005 |

Componentes del patrón respiratorio. Los valores indican  $\bar{x} \pm DS$ . La columna de la derecha muestra la significación estadística. f: frecuencia respiratoria, Vc: volumen corriente, VE: volumen minuto, Ti: tiempo inspiratorio, Ttot: tiempo total del ciclo respiratorio, PO,1: presión de oclusión bucal.

bos grupos. El punto más alto de la rama ascendente indica el Vc al que los asmáticos llegan en un Ti algo menor que los normales. La distinta pendiente de esta rama traduce la diferencia en el Vc/Ti. La fracción del ciclo empleada en la inspiración, Ti/Ttot, fue similar en ambos grupos.

DISCUSION

El sistema de control de la ventilación puede ajustarse a un modelo teórico compuesto de dos subsistemas: un generador del impulso neuromuscular inspiratorio, y un regulador encargado de la distribución de este impulso en el tiempo. La PO,1 es un medidor indirecto del impulso inspiratorio durante la contracción isométrica de los músculos respiratorios. No está influida por la conciencia, se mide en condiciones isovolumétricas al nivel de la CRF, y no se modifica directamente por los cambios en las resistencias de la vía aérea, ya que se genera durante la interrupción del flujo. Al provocar la oclusión, se mide la presión negativa generada una décima de segundo después del comienzo de la inspiración. El tórax está en posición de reposo y los volúmenes pulmonares no se modifican, pues en ese instante no hay movimiento de aire.

Se ha demostrado que la contracción isométrica de los músculos genera una fuerza proporcional a su actividad eléctrica. Es posible inferir que la presión desarrollada es también proporcional a la descarga de las motoneuronas del centro respiratorio. La PO,1 es un índice fiel de la sensibilidad del centro respiratorio a los estímulos químicos.

Nuestros datos muestran un incremento significativo de PO,1 en los asmáticos asintomáticos. Sin embar-

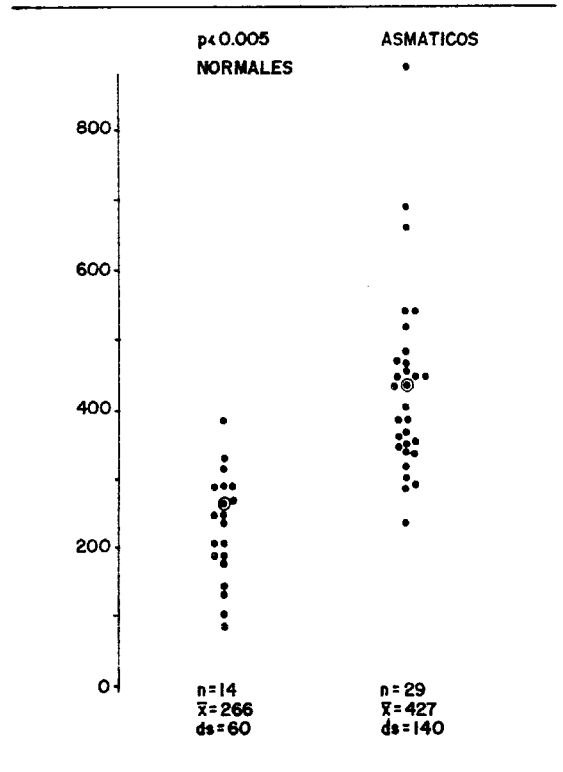


FIGURA 4  
Flujo medio inspiratorio

go, los valores se dispersan en un amplio rango (~3 cmH<sub>2</sub>O), con algún sesgo en la población. Encontramos 13 valores de PO,1 por debajo de 1.55 cmH<sub>2</sub>O. Este límite es igual a la media de la población normal, más 1.64 x DS. No existió variación intraindi-

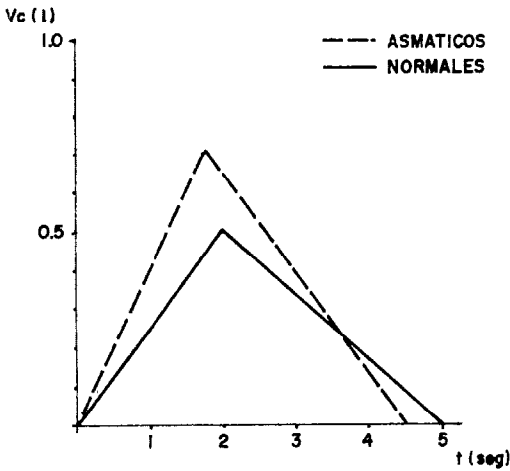


FIGURA 5

Ordenadas: volumen corriente (litros).  
Abcisas: tiempo (segundos).  
Esquema construido con los valores promedios de ambos grupos.

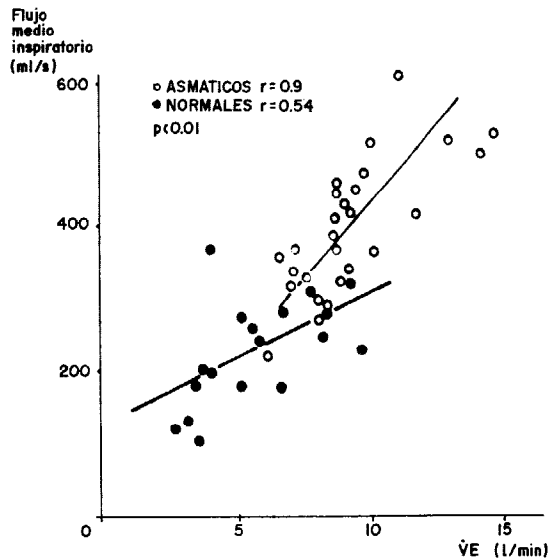


FIGURA 7

Ordenadas: flujo medio inspiratorio (ml/s).  
Abcisas: volumen minuto espiratorio en litros/min.

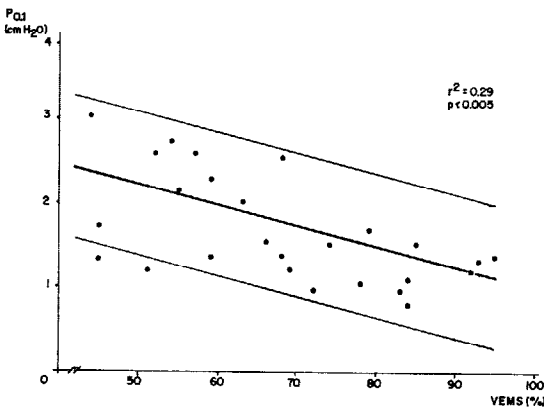


FIGURA 6

Ordenadas: Presión de oclusión bucal.  
Abcisas: VEMS en % del predicho. La línea gruesa representa x, las líneas finas S y/x.

vidual en el momento del estudio: la  $P_{O_1}$  se mantiene muy constante en las sucesivas oclusiones, de tal forma que el valor promedio es representativo. La variación de  $P_{O_1}$  para un mismo paciente a lo largo del tiempo no ha sido estudiada. Es probable que aporte información novedosa a la historia natural del asmático.

Encontramos una correlación negativa entre  $P_{O_1}$  y los siguientes índices de obstrucción al flujo aéreo: VEMS% (Fig. 6), VEMS/CVF% ( $P < 0.05$ ) y  $V_{max} 25\%$  ( $P < 0.025$ ). Este hallazgo apoya la hipótesis que sostiene que los estímulos mecánicos juegan un

rol preponderante en la hiperventilación del asmático. Ha sido observado durante el ataque asmático y durante la broncoconstricción inducida por metacolina. No aparece, sin embargo, en la sobrecarga externa experimental, en la que se aumenta la resistencia del circuito en el que respira el paciente (13). No ha sido frecuentemente documentada en asmáticos asintomáticos (10). Existen evidencias del papel que juega la CRF aumentada en este mecanismo, aunque la naturaleza exacta del estímulo se desconoce.

El espirograma espontáneo, no forzado, es una curva volumen vs. tiempo, fruto de un complejo proceso. Su análisis brinda excelente información del estado del sistema de control de la ventilación, sin necesidad de utilizar estímulos. Para ello se construye una curva esquemática con los promedios de los volúmenes corrientes y los tiempos del ciclo. Consta de una rama ascendente, la inspiración, y una descendente, la espiración. Pueden medirse el flujo medio respiratorio ( $V_c/T_i$ ), el  $T_i$  y el  $T_{tot}$ .

La formulación del volumen minuto espiratorio como:  $VE = V_c/T_i \times T_i/T_{tot}$ , permite acercarse independientemente a los dos subsistemas del control: impulso inspiratorio ( $V_c/T_i$ ) y distribución del tiempo ( $T_i/T_{tot}$ ). El flujo medio inspiratorio mide también indirectamente el impulso inspiratorio, aunque puede subestimarlo a causa de alteraciones mecánicas que impidan su transformación íntegra en ventilación pulmonar. Se modifica con los cambios en las resistencias de la vía aérea; su valor disminuido no siempre traduce una caída del impulso inspiratorio.

Encontramos el  $V_c/T_i$  significativamente aumenta-

do, con un rango amplio de valores. Si bien existe una tendencia, no hay correlación significativa entre  $PO_1$  y el flujo medio inspiratorio. En la figura 7 se muestra la correlación entre  $V_c/Ti$  y el volumen minuto, que es distinta de la población normal. Para un  $V_c/Ti$  dado, los asmáticos logran un VE inferior al esperado para el grupo normal. No se distinguen, por esta característica, de enfermos portadores de EPOC (10).

Los resultados no muestran alteraciones evidentes del sistema de distribución del tiempo. El  $Ti/Ttot$ , cociente que representa la fracción del ciclo empleada en "tarea inspiratoria", y que mide la eficacia de la misma, fue similar a los normales. El  $Ti$  se encontró levemente acortado. En una comunicación preliminar (11) separamos dos grupos de acuerdo al valor de  $Ti$ , hecho que no mostró relevancia al duplicar el número de pacientes.

Contrariamente a lo que se ha afirmado (14), la frecuencia respiratoria no está disminuida, ni durante el ataque de asma, ni en la intercrisis. El término semiológico "espiración prolongada" es impreciso y no implica necesariamente bradipnea (3). Se presume que el mecanismo responsable del aumento de la frecuencia sea mediado por vía vagal. Nuestros resultados muestran hiperventilación con frecuencia respiratoria normal y  $V_c$  aumentado, durante la etapa asintomática del asma. Coinciden con datos publicados que utilizan similar metodología (9). Este patrón no parece ser el óptimo para un trabajo respiratorio mínimo (6).

La hipoxemia es encontrada frecuentemente en el asma, tanto durante el ataque como en las remisiones (15). No está claro cuál es su contribución relativa al estímulo de la hiperventilación. No hay duda que cuando los valores de  $PaO_2$  descienden en forma moderada o severa, desencadenan el mecanismo químico que induce hiperventilación (16). Los asmáticos responden a la hipoxemia con un aumento del VE similar a los normales, aunque con  $PO_1$  superior, hecho que sugiere presencia de estímulos no químicos provenientes de receptores de la vía aérea o la caja torácica (17, 18). Es controversial, en cambio, el efecto que produce la hipoxemia leve. Se demostró en asmáticos durante la postcrisis inmediata, con hipoxemia leve, que el aumento del VE inducido por una pieza bucal, era suprimido por el oxígeno (1). También se ha comunicado que el broncoespasmo inducido produce hiperventilación hipocápnica, aún respirando oxígeno, lo que sugiere que la hipoxemia por sí misma no es relevante como estímulo (13). Nuestros resultados mostraron una hipoxemia leve que se aleja poco de los valores de  $PaO_2$  esperados. No parece probable que juegue un rol de importancia en mantener una hiperventilación hipocápnica de la magnitud que encontramos.

Se han publicado los efectos que producen los aparatos de registro en la medida de la ventilación (19).

La pieza bucal y los clips nasales parecen provocar hiperventilación. Tanto la estimulación de los nervios de la mucosa bucal como la ansiedad inducida por el entorno del laboratorio, parecen estimular el impulso inspiratorio. Se han propuesto métodos no invasivos (magnetometría y pletismografía inductiva) que corregirían estos errores. Pese a esto, nuestros sujetos normales mostraron un VE similar al de una población estudiada con pletismografía inductiva (20). En asmáticos se han encontrado efectos similares, aunque los resultados no son tan concluyentes y provienen de grupos dispares (1, 10). Creemos que si bien este aspecto es insoslayable, debe tenerse en cuenta que pesa tanto como otros factores contaminantes de los resultados, imposibles de eliminar (p. ej. duración del estudio, resistencia del circuito). Hemos observado una ventilación exageradamente elevada en los primeros minutos del estudio, que no tuvimos en cuenta, ya que desaparece, seguramente debido al acostumbamiento al sistema. No es posible sin embargo afirmar que luego de adaptado, el sujeto reproduzca exactamente su patrón respiratorio espontáneo.

Son conocidos los efectos estimulantes respiratorios de la medicación habitualmente usada en el asma. Los agonistas Beta-adrenérgicos, que no tienen efecto en el sujeto normal, aumentan el VE y el  $V_c$  en los asmáticos. Su efecto parece ser indirecto a través de modificaciones del patrón  $V/Q$  y del aumento de la fuerza contráctil de los músculos (21). El efecto de la teofilina en la regulación respiratoria no es claro. Normaliza el patrón respiratorio de Cheyne-Stokes. Para algunos autores incrementa el VE y la respuesta a la hipoxia en sujetos normales, aparentemente por estimulación central (13). Son claros sus efectos sobre la contractilidad muscular y la corrección de la fatiga muscular. Para Burki (9), la teofilina intravenosa no tiene efecto sobre el VE y la  $PO_1$  en sujetos normales. En asmáticos, una dosis carga intravenosa aumenta el VE y no produce cambios en la  $PO_1$ . Nuestros pacientes fueron estudiados sin discontinuar la medicación, lo que sin duda hace que la población no sea homogénea. Sin embargo, no surgieron evidencias directas de la influencia de la medicación. De los 13 asmáticos con  $PO_1$  más baja, sólo 3 no tomaban teofilina en el momento del estudio. El rango de  $PO_1$  de los que sí la recibían, fue de 0.8 a 4.36  $cmH_2O$ . No se encontró relación entre el VE y la toma de medicación. Es indudable que la dosificación plasmática de la teofilina realizada en forma simultánea al estudio aportaría elementos de juicio valiosos.

## CONCLUSIONES

Los asmáticos estudiados se encuentran, durante la intercrisis, en una situación que revela un nivel de control de la ventilación distinto al normal. No es posible conocer si se trata de una respuesta fisiológica normal, o de un ajuste inapropiado. Cualquiera

sea el caso, la hiperventilación excede los requerimientos metabólicos, y seguramente el costo de la respiración es alto. El patrón respiratorio no se acerca al que teóricamente requiere menos esfuerzo y logra más eficacia.

El diagnóstico clínico de "intercrisis", no asegura una función normal. El registro de los flujos forzados, incuestionable como método de seguimiento del asmático, no agota las posibilidades de estudio

de la función respiratoria. Nuestros resultados muestran un argumento más, a favor de realizar todos los esfuerzos terapéuticos necesarios para el control de la enfermedad asmática, aún en sus manifestaciones subclínicas.

**Correspondencia:**

Dr. José P. Arcos  
R. Masini 3425  
Montevideo - Uruguay

---

### Résumé

*30 asthmatiques furent étudiés pendant la période critique de leur maladie. On compara les résultats à ceux d'une population normale. La pression générée contre la voie aérienne occluse, à 100 ms du commencement de l'inspiration (PO.1) fut mesurée et on fit l'analyse du cycle respiratoire.*

*Les valeurs suivantes furent très élevées: volume minute, volume courant, flux respiratoire moyen et PO.1. Il y eut une relation négative entre PO.1 et les données d'obstruction au flux respiratoire: VEMS, VEMS/CVF et Vmax 25%.*

*On conclut que les asthmatiques étudiés présentent pendant l'intercrise, hyperventilation inadéquate par augmentation de l'impulsion neuromusculaire inspiratoire, lié au degré d'obstruction au flux aérien.*

### Summary

*A study was carried out of 30 asthmatic patients during the intercritical period of the disease. Results were compared with those of a normal population, referred to Uruguay. A measurement was taken of the pressure generated against the occluded airway, at 100 minutes of the onset of inspiration (PO.1), the schematic analysis of the respiratory cycle being analyzed.*

*The following were found significantly increased: minute volume, current volume, inspiration medium flow and PO.1.*

*A negative correlation was noted between PO.1 and the obstruction rates to expiration flow: VEMS/CVF and Vmax 25%.*

*It is concluded that the asthmatic population studied shows, during the inter-seizure, inadequate hyperventilation due to enhanced inspiratory neuromuscular impulse related to the degree of airway obstruction.*

---

### Bibliografía

1. **AUBIER, M; VIRES, G:** Effects and mechanisms of action of terbutaline on diaphragm contractility and fatigue. *Am. Rev. Resp. Dis.*, 1983; 127: 231.
2. **BURKI, NK:** Resting ventilatory pattern, mouth occlusion pressure and the effects of aminophylline in asthma and chronic airway obstruction. *Chest*, 1979; 76: 629.
3. **DEMETIER, SL; CORDASCO, EM:** Hyperventilation syndrome and asthma. *Am. J. Med.*, 1986; 81: 989.
4. **FARRERAS, P; ROZMAN, C:** Enfermedades del aparato respiratorio. In: *Medicina Interna*. 8a. ed., Barcelona, Marín, 1972. p. 683.
5. **FREEDMAN, AR; MANGURA, B; LAVIETES, MH:** Minute ventilation in asthma. *Am. Rev. Resp. Dis.*, 1983; 128: 800.
6. **GILBERT, R; AUCHINCLOSS, JH; BRODSKY, J; BODEN, W:** Changes in tidal volume, frequency and ventilation induced by their measurements. *J. Appl. Physiol.*, 1972; 33: 252.
7. **HILLMAN, DR; PRENTICE, L; FINUCANE, KE:** The pattern of breathing in acute severe asthma. *Am. Rev. Resp. Dis.*, 1986; 133: 587.
8. **KASSABIAN, J; MILLER, KD; LAVIETES, MH:** Respiratory center output and ventilatory timing in patients with acute airway (asthma) and alveolar (pneumonia) disease. *Chest*, 1982; 85: 536.
9. **KELSEN, SG; ALTOSE, MS:** Effect of hypoxia on the pressure developed by inspiratory muscles during airway occlusion. *J. Appl. Physiol.*, 1976; 40: 372.
10. **KELSEN, SG; FLEEGER, B; ALTOSE, MD:** The respiratory neuromuscular response to hypoxia, hypercapnia and obstruction to airflow in asthma. *Am. Rev. Resp. Dis.*, 1979; 120: 517.

11. **KELSEN, SG; PRESTEL, TF:** Comparison of the respiratory responses to external resistive loading and bronchoconstriction. *J. Clin. Invest.*, 1981; 67: 1761.
  12. **LAVIETES, MH:** Ventilatory control in asthma. *Clin. Chest Med.*, 1980; 5: 607.
  13. **MARTIN, J; POWELL, E:** The role of respiratory muscles in the hyperinflation of bronchial asthma. *Am. Rev. Resp. Dis.*, 1980; 121: 441.
  14. **McFADDEN, ER; LYONS, H:** Arterial blood gas tension in asthma. *N. Engl. J. Med.*, 1968; 279: 1027.
  15. **MELLENGAARD, K:** The alveolar-arterial difference: its size and components in normal man. Citado en: Tisi, GM. *Pulmonary Physiology in Clinical Medicine*. Baltimore, Williams & Wilkins, 1980. p. 78.
  16. **PIRIZ, H; ARCOS, JP; HURTADO, FJ y DA ROSA, A:** Nuevos aspectos del estudio del control de la ventilación. *Anest. Analg. Reanim.*, 1986; 3: 48.
  17. **ROUSSOS, C; MACKLEM, PT:** The respiratory muscles. *N. Engl. J. Med.*, 1982; 307: 786.
  18. **TOBIN, MJ; CHADHA, TS:** Breathing patterns. 1. Normal subjects. *Chest*, 1983; 84: 203.
  19. **TOBIN, MJ; CHADHA, TS:** Breathing patterns. 2. Diseased subjects. *Chest*, 1983; 84: 287.
  20. **WAGNER, PD; DANTZKER, DR:** Ventilation perfusion inequality in asymptomatic asthma. *Am. Rev. Resp. Dis.*, 1978; 118: 511.
  21. **WEST, JB:** Assessing pulmonary gas exchange. *N. Engl. J. Med.*, 1987; 316: 1336.
-