

Respuesta ventilatoria a estímulos químicos y capacidad de ejercicio en condiciones de hipoxia aguda en alpinistas de elite*

J. M. Montserrat**, T. Ricard, M. Mateu, J. Roca y R. Rodríguez-Roisín

Servei de Pneumologia, Hospital Clínic
Universitat de Barcelona
08036 Barcelona (España)

(Recibido el 9 de octubre de 1990.)

J. M. MONTSERRAT, T. RICARD, M. MATEU, J. ROCA and R. RODRÍGUEZ-ROISÍN. *Ventilatory Response to Chemical Stimuli and Exercise Performance During Acute Hypoxia in Elite Climbers*. Rev. esp. Fisiol., 47 (4), 193-200, 1991.

To investigate the factors that modulate exercise performance at extreme altitude, the role of the following variables was analyzed in 16 climbers: 1) ventilatory response to chemical stimuli (hypoxia and hypercapnia); and, 2) maximum exercise performance while breathing room air and during acute hypoxia ($F_{I}O_2$, 0.11). Seven climbers (elite climbers, AE) had previously ascended to 8,000 m or more above sea level, and 9 (A) had never achieved such extreme altitude. Then healthy sedentary subjects (C) of similar age (31.1 ± 6.0 SD years) were used as control group. Elite climbers showed higher ventilatory responses to both transient hypoxia (-0.49 ± 0.13 L \times min $^{-1}$ \times % $^{-1}$) ($p < 0.05$) and progressive hypoxia (-0.47 ± 0.13 L \times min $^{-1}$ \times % $^{-1}$) than C (-0.33 ± 0.14 and -0.30 ± 0.15 L \times min $^{-1}$ \times % $^{-1}$, respectively). By contrast, no differences were observed between the two groups of climbers. The ventilatory response to hypercapnia was higher in AE (3.04 ± 1.03 L \times min $^{-1}$ mmHg $^{-1}$) compared to A (1.85 ± 0.73 L \times min $^{-1}$ mmHg $^{-1}$) ($p < 0.05$) but similar to that observed in C. Breathing 11 % O₂, maximum workload and oxyhemoglobin desaturation during maximum exercise were similar in both groups of climbers. Additionally, the ventilatory response to hypoxia did not correlate with maximum workload ($F_{I}O_2$, 0.11), maximal ventilation during exercise ($F_{I}O_2$, 0.11), nor with the altitude score. The present study supports previous reports that inform about the role of the ventilatory response to hypoxia in the exercise performance at high altitude. However, these results suggest that additional factors play a critical role to explain the adaptation of elite climbers to extreme altitudes.

Key words: Climbing, Control of ventilation, Exercise, High altitude performance.

* Subvencionado por el Fondo de Investigaciones Sanitarias de la Seguridad Social (FISs 86/997) y la Dirección General de Investigación Científica y Técnica (DGICYT PA86-0345 y CICYT DEP90-0136).

** A quien debe enviarse toda la correspondencia.

La capacidad de realizar ejercicio físico y, por tanto, el consumo máximo de O_2 ($\dot{V}O_{2max}$) disminuye en las grandes alturas. A pesar de los diversos procesos fisiológicos desarrollados para una adecuada aclimatación a la altura en el transcurso de varias semanas (5,6), el individuo sano nunca alcanza el mismo $\dot{V}O_{2max}$ que tenía a nivel del mar. Diversos estudios establecen una relación de proporcionalidad entre la disminución de la $\dot{V}O_{2max}$ y la reducción de la presión inspiratoria de O_2 ($P_I O_2$) con la altura (9, 24, 25). Sin embargo, incluso cuando se excluye el llamado «mal de las alturas» (8), como factor limitante de la tolerancia a la altura, existe una variabilidad interindividual en la capacidad de desarrollo de ejercicio en alturas extremas. Datos correspondientes a la *American Medical Research Expedition to Everest*—AMREE—(27,29) sugirieron que, junto a los cambios fisiológicos desarrollados durante el proceso de aclimatación, la existencia innata de una respuesta ventilatoria a la hipoxia elevada podría constituir una de las características esenciales para explicar la buena tolerancia a alturas extremas en determinados individuos. Para una misma $P_I O_2$, a mayor respuesta ventilatoria a la hipoxia mayor ventilación alveolar y, por tanto, una presión alveolar y arterial de O_2 más elevadas (30). En la expedición de la AMREE (18) se comprobó que los alpinistas que alcanzaron la cima con mayor facilidad tenían, a nivel del mar, una respuesta ventilatoria a la hipoxia superior a los restantes miembros de la expedición. Trabajos posteriores apoyaron esta hipótesis (7). Sin embargo, desde una perspectiva teleológica llama la atención que un mecanismo supuestamente básico de tolerancia de la altura, la hipoxia alveolar, se desarrolle a expensas de una ventilación minuto más elevada y, en consecuencia, de un mayor consumo de O_2 de los músculos respiratorios. Por otra parte, se ha observado que los residentes en las grandes alturas, con una mejor capacidad ambiental al ejerci-

cio, presentan una respuesta ventilatoria a la hipoxia muy reducida (19, 21).

El objetivo del presente trabajo en alpinistas es estudiar las relaciones entre el control de la ventilación, la capacidad de ejercicio a alturas extremas y la capacidad de ejercicio en un cicloergómetro, en condiciones de normoxia y de hipoxia aguda ($F_I O_2$ 0,11).

Material y Métodos

Se estudiaron 16 alpinistas (15 hombres y 1 mujer) que vivían a nivel del mar, considerados sanos de acuerdo con la anamnesis y exploración física practicadas. Siete de ellos ($34,8 \pm 2,7$ años) habían alcanzado alturas superiores a los 8.000 metros (alpinistas de elite; AE), los 9 restantes ($30,2 \pm 4,5$ años) nunca habían sobrepasado dicho umbral (alpinistas, A). La historia de montañismo y la altura máxima alcanzada por cada alpinista fue conocida por los investigadores que realizaron las diversas pruebas de función pulmonar solamente después de la valoración de las mismas. Un grupo de 10 sujetos sanos sedentarios ($31,1 \pm 6,0$ años) fue estudiado como grupo control (C). Los individuos accedieron a realizar las pruebas tras ser informados de los objetivos, características y riesgos del estudio. A todos los sujetos se les practicaron pruebas funcionales respiratorias básicas que incluían: espirometría forzada (HP-47804A Pulmonary System Disk, Hewlett-Packard) y prueba de transferencia del CO con respiración única (DL_{CO}) (Resparameter^R Model A, P. K. Morgan Ltd, Chatham, Kent, U. K.). Los resultados se expresan como porcentajes de los valores de referencia (12, 14).

Patrón ventilatorio. — Los sujetos respiraban con pinzas nasales a través de una válvula unidireccional de baja resistencia (E. Jaeger, Würzburg, Alemania). La ventilación minuto (\dot{V}_E) se midió integrando

el flujo de un neumotacógrafo de pantalla (μ -Dataspir, E. Jaeger) conectado a un microprocesador y a un registro gráfico. Se medía la ventilación minuto (\dot{V}_E), frecuencia respiratoria y el volumen corriente (V_T) a intervalos de 30 s. El tiempo inspiratorio (T_I) y el tiempo total (T_T) de cada ciclo respiratorio se midieron manualmente a partir del registro gráfico. De los valores anteriores se calcularon los cocientes V_T/T_I y T_I/T_T . La presión de oclusión durante los primeros 0,1 s de la inspiración ($P_{0,1}$) se midió mediante un transductor de presión (HP 8805 C), ocluyendo la rama inspiratoria con un balón neumático. En todos los sujetos se efectuaron mediciones durante un mínimo de 5 min de ventilación estable, período en el que se efectuaron 7-10 maniobras de $P_{0,1}$. Los resultados del patrón ventilatorio corresponden a los valores medios obtenidos durante dicho período de tiempo.

Respuesta ventilatoria a la hipoxia transitoria. — Se midió según el método de EDELMAN *et al.* (4), mediante un sistema de llave de 3 pasos que permitía que el individuo inhalara aleatoriamente, y sin que se apercibiera, varios volúmenes corrientes de N_2 al 100 % o aire. La sensibilidad ventilatoria a la hipoxia se expresó como la pendiente negativa de la recta de regresión entre el incremento de la ventilación minuto tras la inhalación de N_2 y la disminución de saturación de oxihemoglobina (S_aO_2) (Biox Oximeter II A, Ohmeda, Boulder, CO, USA).

Respuesta a la hipoxia progresiva. — Se analizó siguiendo el método de WEIL *et al.* (26). En un circuito abierto se permitía al sujeto respirar de una bolsa de 50 litros, cuya $F_I O_2$ se iba reduciendo mediante la adición progresiva de N_2 al 100 %. La sensibilidad ventilatoria a la hipoxia se expresó como la pendiente negativa de la recta de regresión entre el incremento de la ventilación minuto y los cambios de la S_aO_2 .

Respuesta ventilatoria a la hipercapnia. — Se efectuó con la técnica de reinhalación de READ (10). Los individuos respiraban en un circuito cerrado con una bolsa de reinhalación que previamente era llenada de un 7 % de CO_2 y el resto con O_2 . El CO_2 al final de la espiración y la \dot{V}_E eran medidos, respectivamente, mediante un analizador de CO_2 (E. Jaeger) y un neumotacógrafo. La sensibilidad ventilatoria a la hipercapnia se expresó como la pendiente de la recta de regresión entre el incremento de la ventilación minuto y los cambios del CO_2 al final de la espiración.

Ejercicio. — Se efectuó con cicloergómetro (Ergotest, E. Jaeger) siguiendo un protocolo de incrementos progresivos ($20 \text{ Watts min}^{-1}$) hasta llegar a la máxima tolerancia del individuo. Se realizaron dos ejercicios máximos, a $F_I O_2$ de 0,21 y 0,11, de forma aleatoria. Durante la prueba se monitorizaron de forma continua las siguientes variables: Watts, \dot{V}_E , S_aO_2 , frecuencia cardíaca (FC), fracción espiratoria de O_2 ($F_E O_2$) y fracción espiratoria de CO_2 ($F_E CO_2$). A partir de estos valores se calculó el consumo de O_2 ($\dot{V}O_2$), la producción de CO_2 ($\dot{V}CO_2$) y el cociente respiratorio (R) correspondiente.

Diseño del estudio. — Cada individuo acudió al laboratorio en dos días diferentes. Durante el primero, se le practicaban las pruebas convencionales de función pulmonar (espirometría forzada y DL_{CO}) y una de las pruebas cicloergométricas. En el segundo día, se realizaban los estudios de control de la ventilación pulmonar y una segunda cicloergometría.

Estudio estadístico. — Los resultados se expresan como media \pm desviación estándar. Las comparaciones entre más de dos grupos se efectuaron mediante una prueba de ANOVA y un estudio de contrastes. Para comparar los dos grupos de alpinistas se empleó un test de t-Student para datos no apareados. Las relaciones entre varia-

bles cuantitativas se examinaron mediante el análisis de regresión lineal de Pearson. Un valor de $P < 0,05$ fue considerado estadísticamente significativo.

Resultados

No existen diferencias estadísticamente significativas entre los 3 grupos estudiados, ni en las características antropométricas, ni en las de patrón ventilatorio (tabla I).

Los AE mostraron una mayor respuesta ventilatoria a la hipoxia, tanto en la transitoria como en la progresiva, y únicamente se observaron diferencias significativas a la hipoxia transitoria entre el gru-

po C y los AE. Se observó, también, una buena correlación entre las dos técnicas de medición ($r = 0,62$, $p = 0,01$). La respuesta ventilatoria a la hipercapnia en los AE fue similar a los del grupo C y superior a los A.

La capacidad de esfuerzo (tabla II) fue parecida en ambos grupos de alpinistas. Los dos alcanzaron niveles próximos de carga máxima, tanto respirando aire ambiente como en condiciones de hipoxia. Asimismo, ambos grupos desaturaron con el esfuerzo en condiciones de hipoxia a unos niveles muy similares. No se hallaron correlaciones significativas entre la respuesta ventilatoria a la hipoxia (transitoria o progresiva) y otras variables como la capacidad de esfuerzo en condiciones de

Table I. Características antropométricas básicas y pruebas funcionales respiratorias (P.F.R.) de los tres grupos estudiados.

Valores medios \pm DE de los diferentes parámetros del patrón ventilatorio, respuesta ventilatoria a la hipoxia (transitoria y progresiva) y a la hipercapnia.

	Controles (n = 10)	A,Elite (n = 7)	A,no Elite (n = 9)
CARACTERÍSTICAS Y P.F.R.			
Edad (años)	31,1 \pm 6,0	34,8 \pm 2,7	30,2 \pm 4,5
Sexo (V/H)	10 V	7 V	8 V/1 H
Talla (cm)	173 \pm 3,8	174 \pm 8,7	170 \pm 4,4
Peso (kg)	69 \pm 7,7	68 \pm 6,3	68 \pm 5,3
FEV ₁ (% teórico)	99 \pm 6,7	102 \pm 6,6	107 \pm 10
DL _{CO} (% teórico)	—	104 \pm 10	107 \pm 12
PATRÓN VENTILATORIO			
V _E (L/min)	8,8 \pm 1,3	8,2 \pm 1,1	9,9 \pm 1,6**
T _I /T _T	0,38 \pm 0,05	0,35 \pm 0,05	0,37 \pm 0,04
V _T /T _T	0,38 \pm 0,05	0,39 \pm 0,09	0,37 \pm 0,04
P _{0,1} (cm H ₂ O)	1,15 \pm 0,44	1,48 \pm 0,79	1,30 \pm 0,36
RESPUESTA A LA HIPOXIA (V _E /SaO ₂ , L · min ⁻¹ · % ⁻¹)			
Transitoria	-0,33 \pm 0,14	-0,49 \pm 0,13*	-0,39 \pm 0,20
Progresiva	-0,30 \pm 0,15	-0,47 \pm 0,13	-0,38 \pm 0,20
RESPUESTA A LA HIPERCAPNIA (L · min ⁻¹ · mmHg ⁻¹)			
V _E /P _E CO ₂	2,98 \pm 0,89	3,04 \pm 1,03**	1,85 \pm 0,73*

* $p < 0,05$ (vs los controles); ** $p < 0,05$ (vs el otro grupo de alpinistas).

Table II. *Parámetros analizados durante la prueba de ejercicio en ambos grupos de alpinistas en condiciones de normoxia ($F_{I}O_2$, 0,21) e hipoxia ($F_{I}O_2$, 0,11).*

VO_2 máximo: consumo de oxígeno máximo durante el ejercicio físico. *Carga máxima*: número máximo de Watts alcanzados durante el ejercicio. V_E máxima: máxima ventilación minuto alcanzada durante el ejercicio. FC máxima: frecuencia cardíaca máxima durante el ejercicio. SaO_2 (reposo): Saturación arterial de oxihemoglobina en reposo. SaO_2 (ejercicio): Saturación arterial de oxihemoglobina en ejercicio.

	ALPINISTAS ELITE		ALPINISTAS NO ELITE	
	$F_{I}O_2$ 0,21	$F_{I}O_2$ 0,11	$F_{I}O_2$ 0,21	$F_{I}O_2$ 0,11
VO_2 máximo ($L \cdot \text{min}^{-1}$)	3,48 \pm 1,0		3,17 \pm 1,1	
Carga máxima (Watts)	244 \pm 29	204 \pm 27	236 \pm 57	180 \pm 54
V_E máxima ($L \cdot \text{min}^{-1}$)	103 \pm 23	98 \pm 20	96 \pm 21	91 \pm 26
FC máxima (min^{-1})	167 \pm 9	168 \pm 6	151 \pm 18	154 \pm 8
SaO_2 (reposo) (%)	97 \pm 0,5	86 \pm 2,7	97 \pm 0,4	87 \pm 3
SaO_2 (ejercicio) (%)	96 \pm 1,3	76 \pm 5,9	96 \pm 0,4	79 \pm 4

hipoxia, la \dot{V}_E máxima a $F_{I}O_2$ de 0,11 o la cota máxima de altura alcanzada por cada alpinista. Sin embargo, en relación al ejercicio efectuado en condiciones de normoxia, los alpinistas de elite sólo presentaron una reducción de la carga máxima tolerada (Watts) del 16 ± 6 % al respirar una $F_{I}O_2$ de 0,11, mientras que el grupo de no elite (A) presentó una disminución más acentuada de la carga máxima tolerada (24 ± 12 %). Estas diferencias no fueron estadísticamente significativas.

Discusión

Los resultados del presente estudio demuestran que los alpinistas de elite tienen una respuesta ventilatoria a la hipoxia más elevada que los controles y que el resto de alpinistas. Los elevados coeficientes de variación interindividual de las pruebas que estudian el control de la ventilación (11) explican, en parte, la dificultad para establecer conclusiones definitivas cuando se comparan grupos diferentes compuestos por un reducido número de individuos. De hecho, en nuestro caso, sólo se observaron diferencias significativas entre el grupo de alpinistas de elite y el de los individuos sanos.

El análisis de la respuesta ventilatoria a la hipercapnia se incorporó en el presente

trabajo con objeto de completar el análisis de la sensibilidad de los centros respiratorios a los estímulos químicos. Sin embargo, el significado fisiológico de esta prueba en el individuo sano en ambientes de hipoxia alveolar, aguda o crónica, está insuficientemente definido. La menor respuesta ventilatoria a la hipercapnia observada en el grupo A, aunque difícil de interpretar, podría ser coherente con otras investigaciones (2, 16) que refieren una menor sensibilidad ventilatoria a los estímulos químicos en los atletas de fondo.

Los valores de frecuencia cardíaca y ventilación minuto máximos fueron relativamente bajos en relación a los referidos en otros estudios (15), lo que podría sugerir que los datos obtenidos en nuestro trabajo no corresponden al $\dot{V}O_{2\text{max}}$ real desarrollados por estos individuos. Sin embargo, la metodología empleada permite la comparación entre ambos grupos. Por otra parte, los valores del cociente respiratorio (R) alcanzados permiten asumir que se llegó a unos niveles de ejercicio próximos al máximo. No se observaron diferencias significativas entre ambos grupos de alpinistas en la carga máxima tolerada, tanto en condiciones de hipoxia como de normoxia (tabla II). No se pudo establecer relación alguna entre el grado de respuesta ventilatoria a la hipoxia (transitoria o progresiva) y la capacidad de es-

fuerzo (Watts) respirando el 11 % de O₂, ni tampoco con la ventilación minuto máxima durante el ejercicio en condiciones de hipoxia (F_IO₂ 0,11). Tampoco se encontraron correlaciones entre la respuesta ventilatoria a la hipoxia y los diferentes parámetros indicativos de la historia de montañismo de los alpinistas, como la cota máxima de altura alcanzada. Los resultados obtenidos son consistentes, por tanto, con los datos derivados de la AMREE (27, 29) o de otros autores (7, 17, 18). Así, nuestros resultados sugieren que si bien una respuesta ventilatoria excelente a la hipoxia podría ser una característica diferencial de los alpinistas de elite, muy probablemente no debe de ser un factor esencial en los complejos mecanismos de adaptación humana a alturas extremas.

El adecuado aporte de oxígeno ($\dot{V}O_2$) depende del contenido de O₂ en sangre arterial y del gasto cardíaco (13, 20). A 8.000 metros de altura, la presión atmosférica es aproximadamente 280 mmHg. De acuerdo con la ecuación del gas alveolar (30), para una P_ACO₂ de 40 mmHg, la PO₂ alveolar debería ser de 12 mmHg, lo cual sería totalmente incompatible con la vida del ser humano (28). En la AMREE se estimó, mediante mediciones en aire espirado, que la PO₂ y PCO₂ alveolares a nivel del Monte Everest (8.848 m sobre el nivel del mar), eran 28 mmHg y 7,5 mmHg, respectivamente. En consecuencia, este hecho confirma que la hiperventilación, con la consiguiente hipocapnia desarrollada durante el proceso de aclimatación, constituye un factor clave para mantener valores de PaO₂ compatibles con la vida. Las investigaciones efectuadas en la Operación Everest II (3, 22) y en otros estudios realizados (1) han permitido avanzar en el conocimiento de la complejidad de los mecanismos de adaptación cardiopulmonar a las alturas extremas. Es conocida la existencia de una serie de mecanismos adicionales de aclimatación bien conocidos como serían la poliglobulia o los cambios en la afinidad de hemoglobina por el

O₂ (P₅₀). Sin embargo, estudios recientes (6, 15, 23) sugieren que la capacidad para el intercambio de O₂ en el capilar tisular y una mayor eficacia en la generación aeróbica de energía en la célula muscular podrían constituir factores esenciales en la aclimatación a la altura extrema.

En suma, el presente estudio corrobora, por tanto, el papel de la hiperventilación alveolar como mecanismo de adaptación a la hipoxia. Sin embargo, las claves que explican una mejor aptitud de determinados individuos para el desarrollo de ejercicio en las alturas extremas están aún insuficientemente documentadas.

Agradecimientos

Los autores agradecen la colaboración técnica de F. López, F. Burgos y C. Gistau; la receptividad de la Federación Catalana de Montañismo y, muy especialmente, la ayuda prestada en todo momento por el Dr. A. Castelló Roca.

Resumen

En un grupo de 16 alpinistas, se estudian como posibles factores que modulan la capacidad de ejercicio en alta montaña: 1) la respuesta ventilatoria a la hipoxia aguda (transitoria y progresiva) y a la hipercapnia; y, 2) la capacidad de ejercicio en un cicloergómetro, en condiciones de normoxia e hipoxia aguda (F_IO₂, 0,11). Siete alpinistas (34,8 ± 2,7 SD años) han superado alturas de 8.000 metros (alpinistas de elite, AE) y 9 (30,2 ± 4,5 años) nunca las han alcanzado (alpinistas, A). Un grupo de 10 sujetos sanos sedentarios (31,1 ± 6,0 años) se utiliza como control (C). Los AE muestran una respuesta ventilatoria tanto a la hipoxia transitoria (-0,49 ± 0,13 L · min⁻¹ · %⁻¹) (p < 0,05) como a la progresiva (-0,47 ± 0,13 L · min⁻¹ · %⁻¹), superior a los controles (-0,33 ± 0,14 y -0,30 ± 0,15 L · min⁻¹, respectivamente). Por el contrario, no se observan diferencias entre los dos grupos de alpinistas. Los AE muestran una respuesta ventilatoria a la hipercapnia (3,04 ± 1,03 L · min⁻¹

· mmHg⁻¹) superior a los A ($1,85 \pm 0,73 \text{ L} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{mmHg}^{-1}$) ($p < 0,05$), y similar a la del grupo control. La carga máxima tolerada y la desaturación arterial de oxígeno durante el ejercicio en condiciones de hipoxia aguda son similares en los dos grupos de alpinistas. No se observan correlaciones significativas entre la respuesta ventilatoria a la hipoxia (transitoria o progresiva) y otras variables, como la capacidad de esfuerzo en hipoxia, la ventilación máxima o la cota máxima de altura alcanzada. El presente estudio sugiere que una mayor respuesta ventilatoria a la hipoxia constituye un factor que facilita la adaptación a la altura. Sin embargo, la falta de correlaciones anteriormente referida puede indicar que otras variables biológicas tienen un papel esencial para explicar la tolerancia a las alturas extremas en los alpinistas de elite.

Palabras clave: Alpinismo, Control de la ventilación, Ejercicio, Tolerancia a la altura.

Bibliografía

1. Bebout, E., Story, D., Roca J., González, A. *et al.*: *J. Appl. Physiol.*, 67, 2286-2295, 1989.
2. Byrne-Quinn, E., Weil, J. V., Sodal, G. F. y Filley, R. F.: *J. Appl. Physiol.*, 30, 91-98, 1970.
3. Cymerman, A., Reeves, J. T., Sutton, J. R., Rock, P. B. *et al.*: *J. Appl. Physiol.*, 66, 2446-2453, 1989.
4. Edelman, N. H., Epstein, P. E., Lahiri, S. y Cherniack, N. S.: *Respir. Physiol.*, 27, 302-314, 1973.
5. Finch, C. A. y Lenfant, C.: *N. Engl. J. Med.*, 286, 407-412, 1972.
6. Hochachka, P. W., Matheson, G. O., Parkhouse, W. S. *et al.*: En «Hypoxia: The adaptations». (J. R. Sutton, G. Coates y J. E. Remmers, eds.) Dekker Inc., Toronto. 1990, pp. 72-75.
7. Masuyama, S., Kimura, H. y Sugita, T.: *J. Appl. Physiol.*, 61, 500-506, 1986.
8. Monge, C. y Whittembury, J.: En «Hypoxia: Man at Altitude» (J. R. Sutton, N. L. Jones, y C. S. Houston, eds.) G. Thieme, Inc., New York. 1982, pp. 51-55.
9. Pugh, L.: *J. Appl. Physiol.*, 141, 233-261, 1958
10. Read, D. J. C.: *Australas. Ann Med.*, 16, 20-32, 1967.
11. Rebuck, A. S. y Campbell, E. J. M.: *Am. Rev. Respir. Dis.*, 109, 345-350, 1974.
12. Roca, J., Hogan, M. C., Story D. *et al.*: *J. Appl. Physiol.*, 67, 291-299, 1989.
13. Roca, J., Rodríguez-Roisín, R., Cobo, E. *et al.*: *Am. Rev. Respir. Dis.*, 141, 1026-1032, 1990.
14. Roca, J., Sanchís, J., Agustí-Vidal, A. *et al.*: *Bull. Eur. Physiopath. Respir.*, 22, 217-224, 1986.
15. Saunders, N. A., Leeder, S. R. y Rebuck, A. S.: *Am. Rev. Respir. Dis.*, 113, 497-502, 1976.
16. Schoene, R. B., Lahiri, S. y Hackett, P. H., *J. Appl. Physiol.*, 56, 1478-1483, 1984.
17. Schoene, R.: *J. Appl. Physiol.*, 53, 886-890, 1982.
18. Roca, J., Agustí, A. y Rodríguez-Roisín, R.: *MTA-Medicina Interna*, 7, 465-503, 1989.
19. Severinghaus, J. W., Bainton, C. R. y Carcelen, A.: *Respir. Physiol.*, 1, 308-334, 1966.
20. Snell, P. G. y Mitchell, J. M.: *Clin. Chest. Med.*, 5, 51-62, 1984.
21. Sorensen, S. C. y Severinghaus, J. W.: *J. Appl. Physiol.*, 25, 217-220, 1968.
22. Sutton, J. R., Reeves, J. T., Wagner, P. D. *et al.*: *J. Appl. Physiol.*, 64, 1309-1321, 1988.
23. Wagner, P. D.: *NIPS*, 2, 6-10, 1987.
24. Wagner, P. D.: In «Oxygen transfer from atmosphere to tissues» (N. González y N. R. Fedde, eds.) Plenum Press, Nueva York, 1988, pp. 245-256.
25. Wagner, P. D., Sutton, J. R., Reeves, J. T. *et al.*: *J. Appl. Physiol.*, 63, 2348-2359, 1988.
26. Weil, J. V., Byrne-Quinn, E. y Sodal, I. E.: *J. Clin. Invest.*, 49, 1061-1072, 1970.
27. West, J. B., Boyer, S. J., Graber, D. J. *et al.*: *J. Appl. Physiol.*, 55, 688-698, 1983.
28. West, J. B.: *Respir. Physiol.*, 52, 265-279, 1983.
29. West, J. B.: *Can. J. Physiol. Pharmacol.*, 67, 173-178, 1989.
30. West, J. B.: En «Ventilation-blood flow and gas exchange». Blackwell Sci. Pub., Oxford, 1985, p. 111.

