

2^a Edición

FISIOLOGÍA HUMANA

J.A.F. TRESGUERRES

E. Aguilar Benítez de Lugo

M. V. Cachofeiro

D. Cardinali

P. Gil Loyzaga

V. Lahera Juliá

J. A. Martínez Verano

F. Mora Teruel

R. Rodríguez Roisin

M. Romano Pardo

J. Tamargo Menéndez

P. Zarco Gutiérrez



McGRAW-HILL • INTERAMERICANA

52

Control de la ventilación pulmonar

MARÍA TERESA PÉREZ GARCÍA, JOSÉ RAMÓN LÓPEZ LÓPEZ
y CONSTANCIO GONZÁLEZ MARTÍNEZ

SUMARIO

- INTRODUCCIÓN
- ELEMENTOS DEL SISTEMA DE CONTROL DE LA RESPIRACIÓN
- ESTRUCTURA Y FUNCIÓN DE LOS CENTROS RESPIRATORIOS
- GÉNESIS DEL RITMO RESPIRATORIO
- SENSORES DEL SISTEMA DE CONTROL DE LA RESPIRACIÓN
- LA RESPUESTA AL CO₂
- LA RESPUESTA A LA HIPOXIA
- LA RESPUESTA AL EJERCICIO
- BIBLIOGRAFÍA

INTRODUCCIÓN

La función principal del aparato respiratorio es mantener las presiones parciales normales de O_2 y CO_2 junto con la concentración de H^+ . Esta importante función reguladora constituye la **función homeostática** del sistema respiratorio, y se consigue ajustando la ventilación a las necesidades metabólicas de consumo de O_2 y producción de CO_2 del organismo. A pesar de las amplias variaciones en los requerimientos de captación de O_2 y eliminación de CO_2 , la PO_2 y la PCO_2 arteriales se mantienen normalmente dentro de unos márgenes muy estrechos, debido a la existencia de una regulación compleja de la ventilación mediante una jerarquía de sistemas de control. Además, el aparato respiratorio participa en otras **funciones no homeostáticas** (o funciones conductuales) de carácter voluntario, tales como la fonación.

Las funciones homeostáticas y conductuales del aparato respiratorio están reguladas por el sistema nervioso central (SNC), donde se origina el ritmo respiratorio básico. Hace más de 70 años se observó que el ritmo respiratorio se mantiene tras la eliminación del cerebro por encima del tronco del encéfalo, y que la respiración automática cesa tras seccionar el tronco del encéfalo a la altura de la unión del bulbo con la médula espinal. Estos estudios demostraron que el proceso automático normal de la respiración se origina en impulsos procedentes del tronco del encéfalo, aunque la experiencia nos enseña que el automatismo respiratorio puede ser sobrepasado por órdenes corticales voluntarias. Sin embargo, todavía hoy en día la localización histológica precisa de los centros respiratorios en el bulbo y la protuberancia está poco caracterizada, debido a que los llamados centros respiratorios no constituyen núcleos separados, sino que están formados por grupos de neuronas poco individualizados. Por ello, la creencia inicial de que determinadas funciones respiratorias residían en estructuras circunscritas (los centros respiratorios) se ha modificado y hoy se utiliza el término generador central del ritmo o **generador central del patrón respiratorio** (*central pattern generator* o CPG). Este generador central del patrón respiratorio está constituido por una serie de redes neuronales que se organizan como osciladores acoplados, capaces de elaborar un patrón de descargas que se mantiene espontáneamente activo a lo largo de toda la vida y que subyace al ciclo periódico de inspiración y espiración. El CPG presenta un alto grado de redundancia funcional; este hecho, junto con su distribución relativamente diseminada en el tronco del encéfalo, representa probablemente un mecanismo para asegurar su funcionamiento de forma continua y segura, ya que la respiración es la única función que exige que los músculos esqueléticos se contraigan ininterrumpidamente desde el nacimiento hasta la muerte.

tor o CPG). Este generador central del patrón respiratorio está constituido por una serie de redes neuronales que se organizan como osciladores acoplados, capaces de elaborar un patrón de descargas que se mantiene espontáneamente activo a lo largo de toda la vida y que subyace al ciclo periódico de inspiración y espiración. El CPG presenta un alto grado de redundancia funcional; este hecho, junto con su distribución relativamente diseminada en el tronco del encéfalo, representa probablemente un mecanismo para asegurar su funcionamiento de forma continua y segura, ya que la respiración es la única función que exige que los músculos esqueléticos se contraigan ininterrumpidamente desde el nacimiento hasta la muerte.

ELEMENTOS DEL SISTEMA DE CONTROL DE LA RESPIRACIÓN

En un sentido amplio, los elementos del sistema respiratorio que intervienen en el control de la respiración son de tres tipos: sensores, controladores y efectores (Fig. 52.1). Los sensores se encargan de recibir la información y enviarla a los controladores (los centros respiratorios). Los controladores generan el ritmo respiratorio basal y procesan la información de los sensores modificando en consecuencia su nivel de actividad. Finalmente, los controladores transmiten a los efectores (los músculos respiratorios) las órdenes adecuadas para que la respiración cumpla su papel homeostático. Este funcionamiento automático de los controladores puede ser alterado por centros superiores, ya sea por razones homeostáticas (por ejemplo, para el control de la temperatura corporal) o conductuales.

Los **controladores** o centros respiratorios tienen a su cargo las siguientes funciones:

1. el establecimiento del ritmo de la respiración actuando como generadores centrales del patrón respiratorio,
2. la transmisión de este ritmo central a las motoneuronas que inervan los músculos respiratorios,

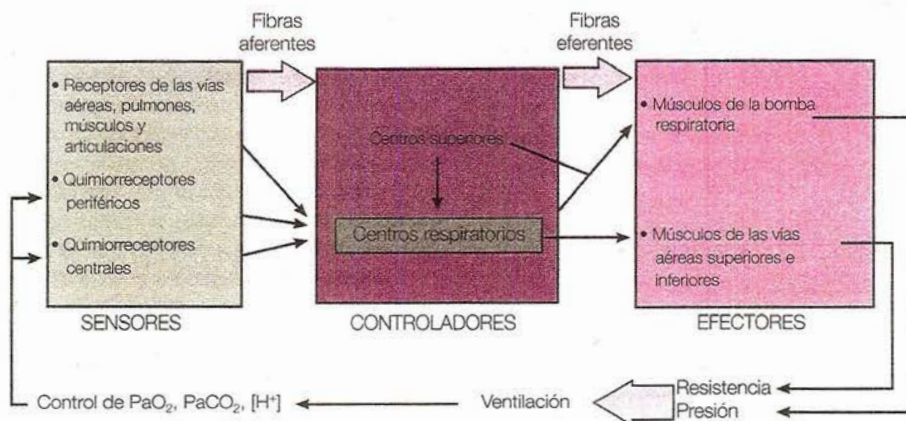


Figura 52.1. Representación esquemática de los componentes del sistema respiratorio que intervienen en el control de la respiración.

3. el ajuste del ritmo respiratorio y de la respuesta motora a las necesidades metabólicas (funciones homeostáticas),
4. el ajuste del ritmo respiratorio y de la respuesta motora para cubrir las funciones conductuales y voluntarias (funciones no homeostáticas),
5. la utilización más eficiente del sistema respiratorio para llevar a cabo varias funciones con el mínimo gasto de energía.

En los centros respiratorios se genera el ritmo respiratorio, que es la función básica que gobierna el acto automático de la respiración. Estos centros reciben multitud de aferencias desde un gran número de **sensores** situados dentro y fuera del SNC (véase Tabla 52.1). Los sensores detectan cambios en una amplia gama de parámetros, como las presiones parciales de O_2 (PO_2) y CO_2 (PCO_2), la concentración de H^+ ($[H^+]$) o el grado de distensión pulmonar, y transmiten esta información (en forma de aumentos o disminuciones de su actividad) a los controladores.

Tras procesar la información, los controladores modifican su nivel de actividad, lo que se transmite a múltiples **efectores**. Como ya hemos visto, los efectores son los músculos respiratorios, incluyendo los músculos inspiratorios de la caja torácica (principalmente el diafragma y los músculos intercostales) y los músculos de las vías aéreas superiores. Los principales músculos respiratorios de las vías aéreas superiores son los llamados *dilatadores de las vías aéreas superiores* (como por ejemplo el geniogloso), que regulan el área de sección y la resistencia de las vías. Estos músculos se contraen en fase con la inspiración aumentando el tono y evitando el colapso de las paredes de las vías aéreas extratorácicas que tiende a producirse por la presión intraluminal negativa generada por el diafrag-

Tabla 52.1. SENSORES QUE ENVÍAN AFERENCIAS A LOS CENTROS RESPIRATORIOS

Sensores dentro del SNC

- Quimiorreceptores centrales.
- Receptores hipotalámicos (temperatura).
- Centros en el prosencéfalo (funciones voluntarias).

Sensores fuera del SNC

- Quimiorreceptores arteriales periféricos (fundamentalmente cuerpos carotídeos).
- Receptores de las vías aéreas superiores:
 - Nasales.
 - Faríngeos.
 - Laríngeos.
- Receptores pulmonares:
 - Receptores de estiramiento.
 - Receptores de sustancias irritantes.
 - Fibras C y receptores yuxtacapilares (receptores J).
- Receptores de los músculos respiratorios.
- Receptores de las articulaciones costovertebrales.

ma. De hecho, durante el sueño, y especialmente durante las fases REM del mismo. La disminución del tono de estos músculos lleva a períodos de apnea por oclusión de las vías aéreas superiores. En el contexto del control de la ventilación, es fundamental que todos los músculos respiratorios actúen de forma coordinada, y de esto es responsable el controlador central.

Así pues, los centros respiratorios reciben información de diversos sensores a través de un gran número de vías nerviosas. Sin embargo, las vías eferentes son más limitadas. La información se transmite desde los controladores al diafragma a través de los nervios frénicos, a los músculos intercostales por los nervios intercostales, a los músculos de las vías aéreas superiores a través de algunos de los pares craneales.

En este capítulo vamos a analizar las funciones homeostáticas y conductuales del aparato respiratorio considerando algunos de los reflejos más importantes involucrados en el control de la respiración. Para ello estudiaremos la estructura y funciones de los centros respiratorios y de los sensores, haciendo especial énfasis en los quimiorreceptores y los receptores de las vías aéreas y los pulmones. El estudio de los músculos respiratorios ha sido objeto de un capítulo previo.

ESTRUCTURA Y FUNCIÓN DE LOS CENTROS RESPIRATORIOS

Como ya comentamos en la introducción, los experimentos de transección a distintos niveles del SNC permitieron concluir que los centros encargados del control automático del ritmo respiratorio se localizaban en el tronco del encéfalo. En función de los resultados de estos experimentos se hablaba de un **centro neumotáxico**, en la parte rostral de la protuberancia, un **centro apnéustico**, en la parte ventral, y una serie de **centros bulbares**. Experimentos adicionales de sección y estimulación con microelectrodos indicaban también que los centros bulbares eran los principales responsables del ritmo respiratorio, mientras que los centros apnéustico y neumotáxico (o centros suprabulbares) se encargarían de modular y afinar este ritmo respiratorio básico. Ya en 1923, Lumsden demostró que la sección del tronco del encéfalo por encima de la protuberancia no producía cambios en el patrón respiratorio de animales anestesiados (Fig. 52.2), lo que indicaba que los centros respiratorios se localizaban en la protuberancia y el bulbo. La sección de los nervios vagos tanto en animales intactos como en animales con sección al nivel 1 daba lugar a una lentificación del ritmo con respiraciones más profundas, debido a la supresión de las aferencias inhibitorias procedentes de los receptores de estiramiento pulmonar, que se analizarán más adelante. Este mismo patrón respiratorio (con inspiraciones más lentas y más profundas) se observa tras la sección a través de la parte media de la protuberancia (sección al nivel 2) con los vagos intactos. Si en este caso se seccionan los vagos, se observan inspiraciones muy prolongadas separadas por breves períodos espiratorios, lo que se denomina *respiración apnéustica*. Se propuso por ello la existencia de un centro

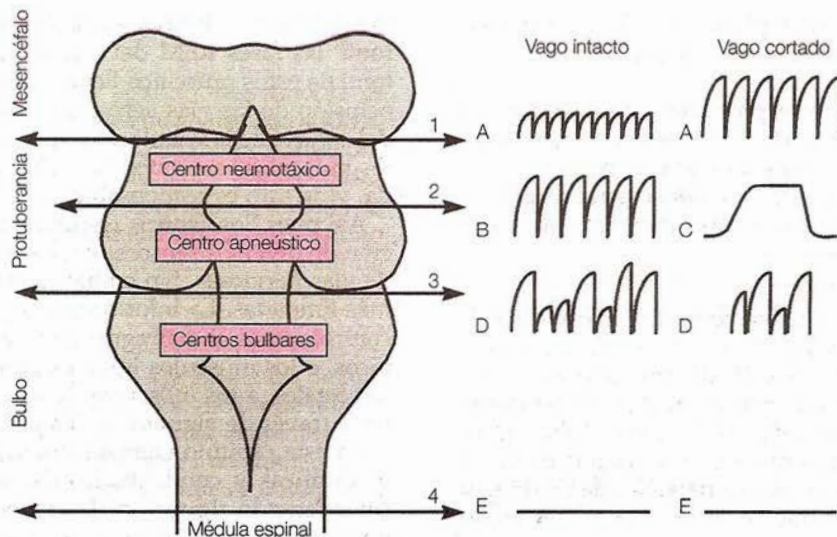


Figura 52.2. Patrones respiratorios tras la transección del tronco del encéfalo a cuatro niveles diferentes. El esquema de la izquierda representa una vista dorsal del tronco del encéfalo. Los patrones respiratorios que se marcan de A a E representan el patrón que se observa tras la transección completa a cada nivel. Estos patrones son: respiración normal (A), respiración lenta y profunda (B), respiración apnéustica (C), respiración irregular (D) y apnea (E).

neumotáxico, en la parte superior de la protuberancia, cuya función sería desactivar o inhibir la inspiración, regulando así la frecuencia respiratoria. Su existencia se comprobó posteriormente mediante la estimulación de ese área de la protuberancia con microelectrodos. Cuando la acción del centro neumotáxico se elimina por la transección, el centro apnéustico, localizado en la región inferior de la protuberancia, toma el control. El centro apnéustico envía impulsos excitadores a las neuronas respiratorias bulbares, tendiendo con ello a prolongar la inspiración. Puesto que la respiración apnéustica sólo se ponía de manifiesto tras la sección del tronco del encéfalo y de los nervios vagos, se concluyó que en condiciones normales la actividad del centro apnéustico es inhibida de forma periódica por las aferencias vagales y por los impulsos procedentes del centro neumotáxico.

La inactivación del centro apnéustico mediante la sección a nivel de la unión entre la protuberancia y el bulbo (sección al nivel 3) produce un patrón respiratorio con un ritmo irregular, caracterizado por inspiraciones breves e intensas que terminan de forma brusca. La vagotomía hace ligeramente más lento el ritmo. Finalmente, la sección entre el bulbo y la médula espinal (nivel 4) da lugar al cese de la respiración espontánea (apnea) en la posición de reposo espiratorio (que se corresponde con un volumen pulmonar igual a la capacidad funcional residual), lo que indica que los centros bulbares tienen una importancia crucial para la génesis de la respiración automática.

Estos estudios iniciales permitieron situar los centros respiratorios en la protuberancia y el bulbo, pero la localización anatómica precisa hubo de esperar al desarrollo de las técnicas electrofisiológicas, que permiten definir funcionalmente las regiones involucradas en la génesis del ritmo respiratorio, mediante la identificación de **neuronas respiratorias**, es decir, neu-

ronas cuyo patrón de actividad varía en relación con los movimientos respiratorios del tórax, la actividad del diafragma o las descargas del nervio frénico. Aunque el mecanismo de generación del ritmo respiratorio aún no se conoce en su totalidad, actualmente sabemos que las neuronas respiratorias constituyen agregados bilaterales que se localizan de forma difusa y formando parte de varios núcleos troncoencefálicos. Vamos a hacer una breve descripción de lo que se conoce actualmente en relación con los centros respiratorios en el tronco del encéfalo, siguiendo el esquema de la descripción original de Lumsden.

Centro neumotáxico

Las neuronas que componen este centro se agrupan en dos núcleos situados en la parte rostral de la protuberancia, el núcleo parabraquial medial y el núcleo de Kölliker-Fuse. Su función es la modulación de los centros respiratorios bulbares, ya que la estimulación de las neuronas del centro neumotáxico desactiva la inspiración, regulando así el volumen inspiratorio y en consecuencia la frecuencia respiratoria. La idea más aceptada actualmente es que, aunque el centro neumotáxico es capaz de modular el patrón respiratorio, no parece participar en la génesis del ritmo respiratorio, ya que puede existir un patrón normal en ausencia de este centro.

Centro apnéustico

La localización histológica del centro apnéustico no está aún bien precisada, pero parece estar formado por una red neuronal difusa localizada en la formación reticular de la protuberancia. Las investigaciones más

recientes han confirmado las observaciones iniciales de que la ablación del centro neumotáxico, cuando se combina con la vagotomía, da lugar a una respiración caracterizada por inspiraciones prolongadas separadas por espiraciones breves. Por ello, se ha sugerido que el centro apnéustico es el lugar de proyección e integración de diferentes tipos de información aferente que pueden finalizar la inspiración, lo que en la nomenclatura actual se ha llamado el interruptor inspiratorio o «inspiratory-off switch» (IO-S). Tanto la estimulación vagal (por el aumento de volumen pulmonar) como la estimulación del centro neumotáxico activan a las neuronas del IO-S y hacen que acabe la fase de inspiración. Cuando este mecanismo se inactiva mediante la supresión de las aferencias vagales y de centros superiores aparece la apneusis. Estas neuronas se estimulan también por el aumento de la temperatura corporal, dando lugar a taquipnea (aumento de la frecuencia respiratoria); de hecho éste es el mecanismo que utilizan algunos animales para disipar calor cuando están hipertérmicos. Sin embargo, al igual que ocurre con el centro neumotáxico, el IO-S no parece desempeñar una función crucial en la ritmogénesis respiratoria básica.

Centros bulbares

Los experimentos de transección que se comentaban al principio de este apartado indicaban que el ritmo respiratorio se origina en el bulbo. Los estudios electrofisiológicos han mostrado la existencia de varios grupos neuronales en distintos núcleos bulbares que son capaces de aumentar su actividad (aumentar su frecuencia de disparo de potenciales de acción) durante la inspiración, mientras que otros grupos de neuronas aumentan su actividad durante la espiración. Sin embargo, a diferencia de lo que ocurre en el corazón, no parece que haya un grupo único de células marcapasos en el bulbo donde se origine el ritmo respiratorio básico. Por el contrario, el patrón de inspiración-espiración es generado por grupos de neuronas interconectadas formando redes que actúan como circuitos oscilantes. Dentro de estas redes, la frecuencia de disparo aumenta en varias células en distintos puntos durante la inspiración, mientras que otros grupos de células, en diversas localizaciones, se activan durante la espiración. Las neuronas que forman parte de este generador central del patrón respiratorio (CPG) se localizan de forma más o menos difusa bilateralmente en el bulbo formando parte de al menos dos grupos de núcleos, el **grupo respiratorio dorsal** y el **grupo respiratorio ventral** (Fig. 52.3).

Grupo respiratorio dorsal

El grupo respiratorio dorsal (GRD) está formado por neuronas localizadas en la región dorsomedial del bulbo, formando parte del núcleo del tracto solitario (nTs). Contiene fundamentalmente neuronas inspiratorias de distintos tipos, que se han clasificado de acuerdo con el momento de la fase de inspiración en el

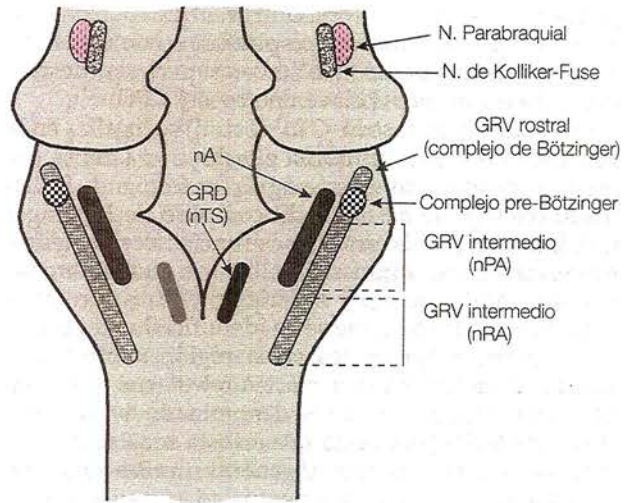


Figura 52.3. Representación esquemática de la protuberancia y el bulbo que muestra la localización de los principales agregados de neuronas respiratorias.

que aumentan su actividad y el patrón de dicha actividad (véase más adelante). Estas neuronas envían proyecciones a las motoneuronas de los nervios frénicos e intercostales, y parecen ser por tanto las responsables de la actividad mantenida del diafragma durante la inspiración. Asimismo, el grupo respiratorio dorsal establece conexiones con el grupo respiratorio ventral.

El núcleo del tracto solitario es la principal proyección de las fibras aferentes viscerales de los nervios glossofaríngeo y vago, que llevan información sobre la PO_2 , PCO_2 y el pH proveniente de los quimiorreceptores periféricos y sobre la presión arterial sistémica desde los barorreceptores aórticos. Además, el vago lleva también información desde los receptores de estiramiento pulmonares. Por ello, la localización del grupo respiratorio dorsal en el núcleo del tracto solitario sugiere que pueda ser el lugar de integración de muchos reflejos cardiopulmonares que afectan al ritmo respiratorio.

Grupo respiratorio ventral

El grupo respiratorio ventral (GRV) tiene una distribución anatómica más difusa que el dorsal y está constituido por agregados de células que se extienden longitudinalmente a lo largo del bulbo, desde su zona caudal hasta su zona más rostral. El grupo respiratorio ventral se puede subdividir en tres regiones:

- la parte caudal, denominada *núcleo retroambiguo* (GRV caudal o nRA) por su relación con el núcleo ambiguo (nA), contiene fundamentalmente neuronas espiratorias. Los axones de muchas de estas neuronas establecen sinapsis con las motoneuronas que controlan los músculos espiratorios intercostales y abdominales,
- la parte intermedia, denominada *núcleo paraambiguo* (GRV intermedio o nPA) por su disposición paralela al núcleo ambiguo, contiene fundamentalmente neuronas inspiratorias. El núcleo paraambiguo inclu-

ye también neuronas propiobulbares que coordinan la actividad de los músculos respiratorios con el control de la resistencia de las vías aéreas superiores, desempeñando así un papel clave dentro del CPG,

— la parte más rostral (GRV rostral) se localiza en la vecindad del *núcleo retrofacial* e incluye una densa población de neuronas que se agrupan formando el llamado *complejo de Bötzing*. El complejo de Bötzing está formado por diversos tipos funcionales de neuronas espiratorias; algunas de ellas son motoneuronas que inervan la faringe y la laringe, y otras son interneuronas. Recientemente se ha identificado otro grupo de neuronas respiratorias en la región ventrolateral rostral del bulbo (entre el núcleo retrofacial y el complejo de Bötzing) que se ha denominado *complejo pre-Bötzing*. Se ha propuesto que en esta zona se localiza el CPG, ya que es capaz de generar un ritmo respiratorio incluso en preparaciones aisladas, y su lesión da lugar a alteraciones del ritmo tanto *in vivo* como *in vitro*. El complejo pre-Bötzing contiene distintos tipos de neuronas respiratorias, de las que se han descrito hasta seis, que debido a sus propiedades intrínsecas y a las interacciones sinápticas que establecen permiten generar y mantener una actividad cíclica espontánea en forma de salvas de disparos de potenciales de acción, como se verá en el siguiente apartado. Estas observaciones recientes parecen sugerir un papel esencial de esta región en la génesis del ritmo respiratorio.

GÉNESIS DEL RITMO RESPIRATORIO

Para comprender cómo una red neural funciona para generar un patrón simple, como es la actividad motora alterna en la respiración, el conocimiento de

las conexiones anatómicas es esencial pero no suficiente, puesto que es necesario caracterizar las sinapsis y las neuronas que constituyen esa red, y ambas presentan con frecuencia comportamientos no lineales. Existe un consenso general acerca de que tanto las propiedades intrínsecas de la membrana de las células como la actividad sináptica de las redes neurales son fundamentales para comprender la ritmogénesis respiratoria. Las neuronas no son simples integradores de las entradas sinápticas, sino que poseen también una serie de propiedades intrínsecas que les permiten transformar estas entradas en patrones complejos de actividad. Por otro lado, las sinapsis presentan propiedades que distan mucho de poder clasificarse simplemente como excitatorias o inhibitorias. De esta forma, las conexiones funcionales de una red neural están sujetas a un control dinámico dentro de los límites de su organización anatómica, lo que proporciona la posibilidad de generar diferentes comportamientos en situaciones distintas. Esto implica que no es necesaria una red diferente para cada modificación del comportamiento, como una red para respirar con el fin de intercambiar gases, otra diferente para respirar con el fin de hablar, etcétera, sino que la información que llega a la red es capaz de reorganizar las interacciones funcionales para adaptarlas a la función requerida y activarla para llevar a cabo dicha función.

El ciclo respiratorio, en función del patrón de activación de las motoneuronas de los músculos respiratorios, puede dividirse en tres fases (véase Fig. 52.4):

1. la fase de inspiración o fase I.
2. la fase postinspiratoria (PI) o fase espiratoria 1 (E1), que se caracteriza por la aparición de una actividad inspiratoria que declina lentamente (actividad postinspiratoria).

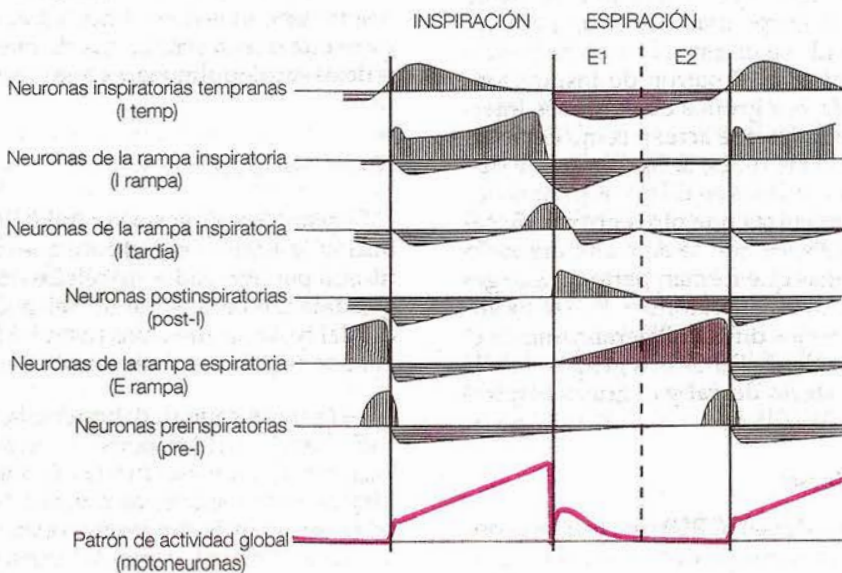


Figura 52.4. Patrones de descarga de los diferentes tipos de neuronas respiratorias durante la inspiración (I) y espiración (E). El rayado vertical representa la actividad sináptica excitatoria con aumento de la frecuencia de descargas, y el rayado horizontal la inhibición sináptica.

3. la fase espiratoria 2 (E2), en la que pueden ser reclutados los músculos espiratorios en determinadas situaciones.

En este modelo, cada fase corresponde a un estadio funcional diferente de la red oscilatoria más que a una diferente configuración de la respuesta motora. El desarrollo de estas tres fases y las transiciones de una fase a otra se explican mediante cuatro submecanismos que se activan secuencialmente y que son los que generan: *a*) la aparición repentina y el aumento progresivo de la rampa inspiratoria, conocido como actividad inspiratoria central o «central inspiratory activity» (CIA); *b*) la terminación de la actividad inspiratoria, es decir, el mecanismo de IO-S; *c*) los acontecimientos de la fase E-1 tales como la actividad postinspiratoria y la activación del aductor laríngeo, y *d*) la fase E-2 y la actividad motora espiratoria. La velocidad de aumento de la rampa inspiratoria durante la CIA está modulada por influencias tónicas y fásicas originadas fundamentalmente en los quimiorreceptores centrales y periféricos.

Clasificación de las neuronas respiratorias

Para llevar a cabo todas las funciones descritas, se ha propuesto la existencia de seis tipos neuronales diferentes, todos ellos presentes en el CPG. Estos tipos neuronales (Fig. 52.4) se clasifican de acuerdo con su patrón de descargas, la fase del ciclo respiratorio durante la que se activan (inspiración, postinspiración o espiración) y el momento de la fase en el que se da el pico de actividad (temprano o tardío). De acuerdo con esto podemos hablar de:

1. *neuronas inspiratorias tempranas* (I temp), que se caracterizan por presentar una activación precoz, con frecuencia previa a la aparición de actividad en el nervio frénico, que alcanza un pico muy rápidamente y que declina progresivamente hasta el valor de reposo durante la última parte de la fase de inspiración,
2. *neuronas de la rampa inspiratoria* (I rampa), caracterizadas por una activación brusca que aumenta progresivamente en forma de rampa durante la fase de inspiración y termina de forma abrupta,
3. *neuronas inspiratorias tardías* (I tardías), o *neuronas del IO-S*, que se caracterizan por un patrón de disparo que se inicia tarde en la fase de inspiración y

cuyo pico de actividad coincide con la transición entre inspiración y espiración,

4. *neuronas espiratorias tempranas* o *neuronas postinspiratorias* (post-I), que se activan de forma brusca y llegan al pico de actividad rápidamente tras la transición entre la fase inspiratoria y la fase E1. La frecuencia de descargas declina lentamente hacia el final de la fase E1,
5. *neuronas de la rampa espiratoria* (E rampa), que presentan un aumento de la frecuencia de descargas en forma de rampa a lo largo de las dos fases espiratorias,
6. *neuronas preinspiratorias* (pre-I), caracterizadas por una activación brusca al final de la fase E2 que alcanza su máximo en la transición entre espiración e inspiración para caer de forma brusca al comienzo de la fase de inspiración.

Los patrones de descargas característicos de cada uno de estos 6 tipos neuronales vienen determinados por: 1) las propiedades oscilatorias intrínsecas de las neuronas individuales, es decir, la densidad y propiedades cinéticas de los canales de Ca^{2+} y de K^+ de su membrana plasmática, 2) el tipo de conexiones que establezcan con otras neuronas, mediante sinapsis excitatorias o inhibitorias, y 3) el curso temporal de los potenciales sinápticos. Si analizamos únicamente el patrón de descargas, podemos, con fines didácticos, agrupar a las diferentes neuronas del CPG en tres grandes grupos:

a) *neuronas con patrón de descargas en disminución* (I temp y post-I). Estas neuronas se caracterizan por presentar un aumento de actividad rápido y brusco que va decayendo lentamente. Su activación es debida a una despolarización inicial mediada por canales de Ca^{2+} dependientes de voltaje de tipo T (transitorios). La entrada de Ca^{2+} a través de estos canales lleva a un aumento de la $[\text{Ca}^{2+}]_i$ que activa canales de K^+ dependientes de Ca^{2+} , produciéndose la repolarización de la célula. Así, los canales de K^+ dependientes de Ca^{2+} son responsables de la adaptación progresiva típica de las neuronas con patrón en disminución,

b) *neuronas con patrón de descargas en aumento* (I rampa y E rampa). El aumento de su actividad se debe a la retirada de influencias inhibitorias, y es debido a una despolarización inicial transitoria, mediada de nuevo por la activación de canales de Ca^{2+} dependientes de voltaje. Esta despolarización inicial se prolonga por la activación de otros tipos de canales de Ca^{2+} de inacti-

Tabla 52.2. PRINCIPALES CORRIENTES INVOLUCRADAS EN EL PATRÓN DE ACTIVIDAD DE LAS DISTINTAS NEURONAS RESPIRATORIAS

Corriente	Efecto sobre Em	Momento de activación durante el ciclo respiratorio					
		Pre-I	I temp	I rampa	I tardía	Post-I	E rampa
Canales de Ca^{2+} (VD)	Despolarización transitoria	E2-I		E2-I	I		I-E1
Canales de K^+ (CaD)	Repolarización		I			E1	
Canales de K^+ (VD)	Modulación de la despolarización progresiva (en rampa)			I-E1	I-E1		E2-I

vación más lenta, lo que permite a su vez la activación de diversos tipos de canales de K^+ dependientes de voltaje. El mecanismo por el que estas conductancias de membrana producen el patrón de descargas en rampa típico de estas neuronas no se conoce en detalle; sin embargo, este patrón puede explicarse por el delicado equilibrio entre la activación lenta de canales de K^+ de tipo rectificador tardío y la activación e inactivación de canales de K^+ transitorios de tipo A. Además, la modulación de estos canales de K^+ por neurotransmisores y segundos mensajeros permite regular la amplitud y el curso temporal de las descargas en rampa

c) *Neuronas que marcan el cambio de fase* (I tardías y pre-I). En este caso, aunque el patrón final que se observa (una activación e inactivación rápidas y poco mantenidas) es similar en ambos tipos neuronales, los mecanismos involucrados son diferentes. Las neuronas inspiratorias tardías son muy similares en su patrón de descargas a las neuronas en rampa, pero la inhibición sináptica ejercida por las neuronas inspiratorias tempranas durante gran parte de la inspiración impide la despolarización de la membrana y la activación de los canales de Ca^{2+} . Cuando esta inhibición se retira, debido al descenso de actividad de las neuronas inspiratorias tempranas, la actividad de estas neuronas se pone de manifiesto para iniciar el IO-S. Las neuronas preinspiratorias presentan un potencial de membrana oscilante que permite que se comporten como un marcapasos endógeno en preparaciones *in vitro*. Sin embargo, en el animal intacto estas variaciones en el potencial de membrana están controladas mediante conexiones postsinápticas inhibitorias. La retirada de estas inhibiciones permite la despolarización y activación de canales de Ca^{2+} que producen una despolarización transitoria durante la transición de E2 a I.

Modelo de ritmogénesis respiratoria

Además de las propiedades intrínsecas de las neuronas, es necesario considerar el papel de sus interconexiones para poder explicar la existencia de un ritmo respiratorio tanto *in vivo* como *in vitro*, ya que en el modelo de ritmogénesis que actualmente se acepta, desempeñan un papel importante las inhibiciones recíprocas entre los distintos grupos neuronales. En este modelo (Fig. 52.5) se enfatiza la importancia de las neuronas con patrón de descargas en disminución (las inspiratorias tempranas y postinspiratorias), de forma que la inhibición recíproca de estos dos tipos de neuronas podría explicar el mantenimiento del ritmo respiratorio. Ambos grupos neuronales se despolarizan de forma rápida cuando cesa la inhibición postsináptica para desarrollar un patrón de descargas en decremento que está determinado por sus propiedades intrínsecas, como se acaba de ver. La activación de las neuronas I-tempranas mantiene inhibidas a las neuronas post-I, y cuando su actividad decae las neuronas post-I se activan, inhibiendo así a las neuronas I-tempranas. La actividad de las neuronas I-tempranas es también responsable del curso temporal de la respuesta de las neuronas I-tardías: las neuronas I-tardías se mantienen hiperpolarizadas durante el principio de la inspiración debido a su inhibición por las neuronas I-tempranas, al igual que las neuronas I-rampa; cuando la actividad de las neuronas I-tempranas decae, las neuronas I-tardías se activan debido a la retirada de la inhibición y a la estimulación procedente de las neuronas I-rampa. En estas últimas se producen fenómenos de excitación recurrente que dan lugar a un patrón de actividad en aumento que se transmite a las neuronas premotoras bulboespinales y, en último término, da lugar a la inspiración por la activación del nervio frénico. La esti-

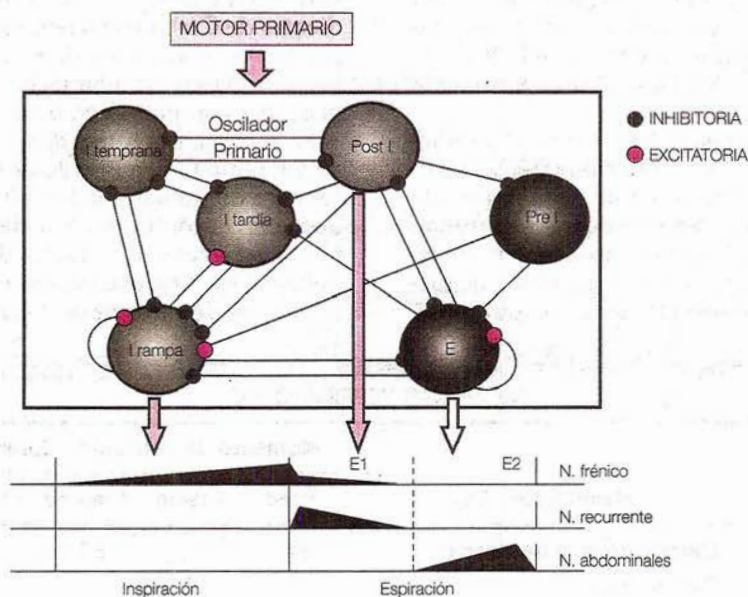


Figura 52.5. Modelo de génesis del ritmo respiratorio basado en las propiedades de los distintos tipos de neuronas respiratorias y sus conexiones. El patrón de conexiones se basa en el análisis de los patrones de descarga y la actividad postsináptica.

mulación de las neuronas I-tardías inhibe a las neuronas I-rampa, dando paso al final de la inspiración (mecanismo de I-OS). En este estadio, la activación brusca de las neuronas post-I produce una inhibición generalizada de todas las neuronas respiratorias, con lo que cesa la actividad de las neuronas inspiratorias y se impide la activación de las espiratorias, dando paso a la fase de espiración. La activación de las neuronas post-I durante la primera fase de la espiración (E1) es también la responsable de la actividad inspiratoria post-inspiratoria o «postinspiratory inspiratory activity» (PIIA) en la que se observa el descenso de la actividad del nervio frénico y la reaparición de una actividad inspiratoria en disminución, como es la activación del nervio recurrente para la contracción del aductor laríngeo. El patrón de descarga en disminución de las neuronas post-I es en parte consecuencia de sus propiedades intrínsecas y en parte debido al aumento de las influencias inhibitorias procedentes de las neuronas E-rampa durante la fase E1. Esta inhibición postsináptica se hace más marcada durante la fase E2 debido a la activación progresiva de las neuronas E-rampa. Las neuronas post-I desempeñan un papel importante para determinar el tiempo de espiración, y de hecho se sabe que el curso temporal de su patrón de descargas se modula por las aferencias procedentes de los receptores de estiramiento pulmonar (véase más adelante), de tal forma que a medida que aumenta el grado de distensión pulmonar durante la inspiración se alarga la fase E1 por una lentificación de la caída del patrón de descargas de las neuronas post-I. A medida que la actividad de las neuronas post-I decae, la actividad en aumento de las neuronas E-rampa es capaz de mantener la inhibición sobre las neuronas I y es también responsable de la activación de los músculos espiratorios. Sin embargo, el cese de la actividad en las neuronas post-I retira su influencia inhibitoria sobre las neuronas pre-I, que se activan y determinan el final de la espiración. Estas neuronas pre-I descargan de forma máxima justo antes de la aparición de la actividad motora inspiratoria, y son por tanto las responsables de lo que se denomina el «expiratory off switch» (E-OS) en analogía con lo que ocurre al final de la inspiración con las neuronas I-tardías. La activación de las neuronas pre-I, que es transitoria, finaliza la descarga de las neuronas E-rampa, dando paso a la activación de las neuronas inspiratorias.

Un aspecto funcional importante es que al final de la fase postinspiratoria (fase E-I) la red tiene la libertad de volver a la fase inspiratoria o bien de ir hacia una fase espiratoria activa (E-II). En este último caso, la frecuencia respiratoria se hace más lenta y la fase de espiración activa termina por la descarga de las neuronas Pre-I e I tempranas.

Si bien estas interacciones entre los distintos tipos celulares permiten explicar el automatismo y la ritmicidad de la respiración, una cuestión por resolver es la localización y la naturaleza del motor primario que inicia la activación de esta red neural. En este sentido, parece ser que ese mecanismo inicial es una estimulación tónica de la red neural procedente de una fuente externa a la propia red, que podría originarse en otros

grupos de neuronas respiratorias o no respiratorias en el tronco del encéfalo.

Así pues, de acuerdo con el modelo de génesis del ritmo respiratorio propuesto, la actividad respiratoria es el resultado de la activación secuencial de al menos seis tipos neuronales que dan lugar a tres fases en cada ciclo respiratorio con dos cambios de fase, de forma que cada uno de estos acontecimientos está condicionado por el proceso previo y es capaz de iniciar el siguiente. Dentro de la red neural respiratoria existen dos tipos neuronales que presentan conexiones recíprocas (las neuronas I tempranas y post-I) que parecen formar una red simple con capacidad oscilatoria cuando son activadas desde una fuente externa (el motor primario). Esta red oscilatoria se conecta mediante sinapsis con neuronas espiratorias capaces de modular y hacer más lento el ritmo, aunque no son esenciales para su génesis. En conclusión, este modelo permite por tanto explicar cómo la estimulación tónica de un motor primario y las inhibiciones recíprocas en combinación con propiedades intrínsecas de las células son capaces de generar y estabilizar una actividad periódica. Esta actividad requiere: 1) una red sináptica excitadora para producir la despolarización inicial de las neuronas respiratorias, 2) una serie de propiedades específicas intrínsecas de dichas neuronas respiratorias para provocar el inicio de la actividad neuronal y su terminación en todas las fases del ritmo respiratorio, y 3) la existencia de mecanismos de retroalimentación en la propia red que permitan el ajuste fino de los movimientos respiratorios y la adaptación dinámica del ritmo respiratorio.

SENSORES DEL SISTEMA DE CONTROL DE LA RESPIRACIÓN

Quimiorreceptores centrales

Los quimiorreceptores son sensores que responden a cambios en la composición química de la sangre o del medio que los rodea. Los quimiorreceptores centrales se sitúan en la superficie ventral del bulbo raquídeo, en la vecindad de la salida de los pares craneales IX-XII (Fig. 52.6). Se conocen al menos tres áreas, llamadas M, S y L (o áreas de Mitchell, Schlaefke y Loeschcke) cuya activación es capaz de modular el ritmo respiratorio. El principal estímulo de estos receptores es la concentración de H^+ en el líquido extracelular que los baña, de tal forma que se estimulan por el aumento en la $[H^+]$ y su actividad basal disminuye cuando la $[H^+]$ se reduce. Los cambios en la actividad de los quimiorreceptores centrales como consecuencia del cambio en la $[H^+]$ se transmiten a los centros respiratorios, que son capaces de producir cambios compensatorios en la ventilación para modificar la $PaCO_2$ y en consecuencia mitigar los cambios en la $[H^+]$.

La composición del líquido extracelular en contacto con los quimiorreceptores centrales está determinada por la composición en el líquido cefalorraquídeo (LCR), el flujo sanguíneo local y el metabolismo local, y de estos tres factores el más importante es el LCR. El

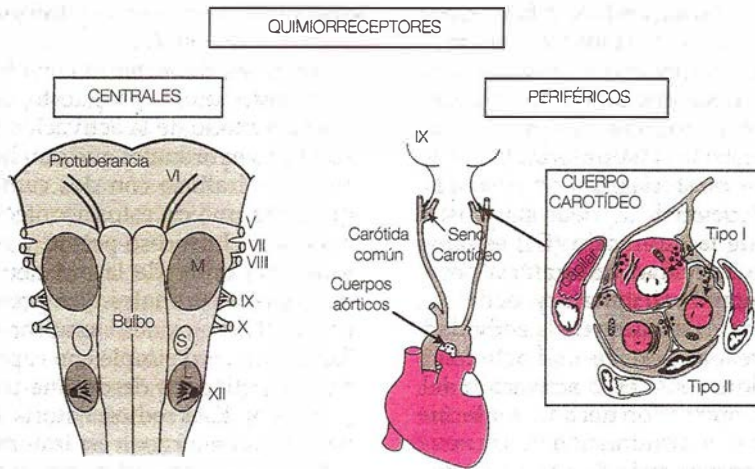


Figura 52.6. Representación esquemática de la localización de los quimiorreceptores centrales y periféricos (cuerpos aórticos y carotídeos).

LCR está separado de la sangre por la barrera hemoencefálica, constituida por las uniones estrechas entre las células endoteliales de los capilares cerebrales. Debido a que la barrera hemoencefálica no permite la difusión pasiva de iones como H^+ y CO_3H^- , pasan varios minutos desde que los cambios en la concentración plasmática de $[H^+]$ se transmiten al LCR. Además, la barrera hemoencefálica cuenta con sistemas de transporte activo que regulan el flujo de iones a su través, controlando de esta forma la composición iónica del LCR. Por estas razones, en las acidosis y alcalosis metabólicas, la magnitud del cambio en la concentración de $[H^+]$ en el LCR en el estado estacionario es mucho menor que el cambio en la concentración plasmática de H^+ . Por el contrario, los aumentos en la $PaCO_2$ en las acidosis respiratorias dan lugar a un aumento muy rápido de la $[H^+]$ en el LCR, debido a que el CO_2 es una molécula liposoluble que difunde fácilmente a través de la barrera hemoencefálica. En el LCR, el CO_2 se hidrata para formar ácido carbónico, que se disocia rápidamente a H^+ y CO_3H^- . Puesto que la concentración de proteínas en el LCR es mucho menor que la plasmática, su capacidad amortiguadora es también menor y, en consecuencia, el cambio en el pH del LCR para un cambio dado en la PCO_2 es mucho mayor que en la sangre. El aumento de la $[H^+]$ en el LCR es el estímulo para los quimiorreceptores centrales. De hecho, la señal para la activación de los quimiorreceptores es el aumento de la $[H^+]$ intracelular producido como consecuencia de la acidificación extracelular. Esta estimulación da lugar a una respuesta de hiperventilación que reduce la PCO_2 en la sangre y en el LCR.

Los quimiorreceptores centrales son los principales responsables del mantenimiento de la $[H^+]$, de tal forma que en torno a un 60-70% de la respuesta ventilatoria a los cambios en la $[H^+]$, de origen tanto metabólico como respiratorio, está mediada por los quimiorreceptores centrales y el resto de la respuesta corre a cargo de los quimiorreceptores periféricos. Hay que señalar, sin embargo, que en los estadios iniciales de las acido-

sis metabólicas, debido a la lenta difusión de los H^+ al LCR, la respuesta hiperventilatoria va a estar mediada fundamentalmente por los quimiorreceptores periféricos.

Quimiorreceptores arteriales periféricos

Los quimiorreceptores periféricos están divididos en dos grupos: los quimiorreceptores carotídeos y los quimiorreceptores aórticos. Los primeros se localizan en los cuerpos carotídeos (Fig. 52.6), unos pequeños nódulos de tejido situados en la bifurcación de la arteria carótida común. Los segundos se encuentran en los cuerpos aórticos, que son unos nódulos similares localizados en el cayado aórtico. Ambos grupos de quimiorreceptores se estimulan por descensos en la PO_2 en sangre y de forma menos marcada por aumentos en la PCO_2 . Los cuerpos carotídeos responden también a la disminución del pH sanguíneo en ausencia de un aumento de la PCO_2 arterial. Además de ser capaces de detectar los niveles de gases en sangre, los cuerpos carotídeos presentan una respuesta lo suficientemente rápida como para detectar las variaciones en el pH sanguíneo durante el ciclo respiratorio a consecuencia de las fluctuaciones en la PCO_2 . Estas fluctuaciones son pequeñas en condiciones de reposo, pero pueden ser mucho mayores durante el ejercicio, de forma que pueden proporcionar una de las señales más importantes utilizadas por el sistema respiratorio para ajustar la ventilación al grado de actividad metabólica. Ambos grupos de receptores, aórticos y carotídeos, participan en el control de reflejos tanto respiratorios como cardiovasculares. Sin embargo, los cuerpos carotídeos ejercen los efectos dominantes en el control respiratorio, ya que su desnervación o ablación elimina cualquier efecto medible de los quimiorreceptores periféricos sobre la ventilación, mientras que los receptores aórticos tienen un papel más importante en la homeostasis cardiovascular. Por esta razón, vamos a

centrar este apartado en las características de la respuesta de los cuerpos carotídeos.

Los cuerpos carotídeos son receptores sensoriales secundarios que ultraestructuralmente están formados por dos tipos celulares, las células tipo I o células quimiorreceptoras, y las células tipo II, que son células de sostén. Las células tipo I son células cromafines cuyo neurotransmisor principal es la dopamina. El cuerpo carotídeo es inusual entre los receptores sensoriales porque es capaz de responder a distintos estímulos naturales, incluyendo la disminución de la PO_2 , los aumentos de la $[H^+]$, con o sin aumento concomitante de la PCO_2 , los aumentos de la PCO_2 , con o sin aumento concomitante de la $[H^+]$, la hiperpotasemia, la hipertermia, y la hiperosmolaridad. En respuesta a estos estímulos las células quimiorreceptoras son capaces de aumentar la liberación de dopamina, que a su vez estimula a las terminaciones nerviosas del nervio aferente (el nervio del seno, rama del glossofaríngeo) dando lugar a un aumento de su frecuencia de descarga de potenciales de acción. Este aumento de actividad se transmite a los centros respiratorios del tronco del encéfalo y provoca un aumento de actividad de los músculos de la caja torácica y de las vías aéreas superiores, llevando por tanto a un aumento de la ventilación que retira el exceso de CO_2 de los pulmones y permite un aumento de la PO_2 alveolar. En último extremo estos ajustes conducen a un aumento de la PaO_2 y a una disminución de la $PaCO_2$ y de la $[H^+]$ para llevar estos parámetros a sus valores normales, cesando la estimulación de los quimiorreceptores. La hiperpotasemia fisiológica que aparece en el ejercicio estimula también estos receptores, constituyendo uno de los mecanismos responsables de la hiperventilación en el ejercicio.

La existencia de múltiples estímulos naturales hace pensar en la posibilidad de diferentes mecanismos de transducción responsables de la respuesta a dichos estímulos, y esto se ha confirmado en diversas especies animales. Se han descrito en las células quimiorreceptoras del cuerpo carotídeo canales de K^+ sensibles a la hipoxia, que se inhiben de forma reversible al disminuir los niveles de O_2 . La inhibición de estos canales produce una despolarización que lleva a la activación de canales de Ca^{2+} y aumento de la $[Ca^{2+}]_i$, con el consiguiente aumento de la respuesta secretora. En el caso de la estimulación por acidosis y/o hipercapnia, los mecanismos involucrados son distintos y, al igual que en los quimiorreceptores centrales, la estimulación se produce por la acidificación intracelular que estos estímulos producen en último término.

Los cuerpos carotídeos presentan un flujo sanguíneo muy alto (en torno a $15 \mu L/\text{minuto}/\text{mg}$ de tejido, esto es, $1.5 L/\text{minuto}/100 g$ de tejido) y una diferencia arteriovenosa de O_2 muy pequeña a pesar de su elevado metabolismo. Este alto flujo sanguíneo asegura que incluso en hipoxemias muy intensas en las que cae marcadamente la PaO_2 , los cuerpos carotídeos son capaces de obtener O_2 y sustratos energéticos suficientes para mantener el nivel de actividad máximo que exige su función. Estos órganos son los únicos quimiorreceptores responsables de la respuesta hiperventilato-

ria en condiciones de una disminución de la PaO_2 (hipoxia hipóxica). En ausencia del cuerpo carotídeo, la hipoxia hipóxica, especialmente si es intensa, produce una disminución de la ventilación porque actúa como un depresor de la actividad de los centros respiratorios. La importancia de los cuerpos carotídeos en la homeostasis de la PO_2 se demuestra en el caso de los sujetos que habitan en regiones de gran altitud. A pesar del importante descenso de la PO_2 atmosférica, estos sujetos mantienen una PaO_2 adecuada a través de una hiperventilación compensatoria mediada por la estimulación de los cuerpos carotídeos. La hipoxemia asociada a las enfermedades pulmonares también estimula los quimiorreceptores periféricos con objeto de aumentar la ventilación alveolar y restaurar una adecuada PaO_2 . Es importante recalcar que el estímulo del cuerpo carotídeo es el descenso de la PaO_2 y no la disminución del contenido de O_2 en sangre, por lo cual la anemia o la inhalación de CO no estimulan los quimiorreceptores carotídeos y producen una hiperventilación compensatoria moderada mediada por la estimulación de los quimiorreceptores aórticos y secundaria a los ajustes cardiovasculares que provocan.

La relación entre la PaO_2 y la frecuencia de descargas en el nervio aferente (y por tanto la respuesta ventilatoria) es claramente no lineal: el umbral fisiológico para la respuesta del órgano está en torno a 70 mm Hg, y a esta PO_2 la pendiente de la relación entre frecuencia de descargas y PaO_2 comienza a aumentar de forma casi exponencial, tendiendo a alcanzar un máximo a valores en torno a 10 mm Hg (Fig. 52.7, A). Este umbral fisiológico en torno a 70 mm Hg corresponde de acuerdo con la curva de disociación de la hemoglobina a un contenido de O_2 en sangre arterial de aproximadamente el 95% de su valor normal (Fig. 52.7, B), y por tanto la respuesta del cuerpo carotídeo permite prevenir la hipoxia tisular. La caída de la PaO_2 produce un aumento en las descargas del nervio del seno que comienza en menos de un segundo y alcanza el máximo a los tres segundos. La frecuencia de descargas se mantiene elevada mientras que la PaO_2 está disminuida, y cuando los valores de PO_2 vuelven a su valor normal, la frecuencia de descargas desciende a los valores basales en 2-3 segundos.

Como ya se ha comentado, la contribución de los quimiorreceptores periféricos a la respuesta ventilatoria en situaciones de hipercapnia y/o acidosis es menor que la de los quimiorreceptores centrales. Esta contribución es, sin embargo, importante por dos razones. En primer lugar, la respuesta del cuerpo carotídeo es muy rápida, por lo cual contribuye a regular la ventilación en casos de cambios bruscos en la PCO_2 y es el responsable del mantenimiento de la homeostasis del CO_2 durante el ciclo respiratorio. Además, en el caso de las acidosis de origen metabólico, los cuerpos carotídeos son los únicos quimiorreceptores estimulados en los estadios iniciales en respuesta al aumento de la $[H^+]$ en plasma, ya que la barrera hematoencefálica impide que se acidifique el LCR y por consiguiente no hay estimulación de los quimiorreceptores centrales. La frecuencia de descargas en el nervio del seno aumenta de forma lineal con el aumento de la $PaCO_2$ o

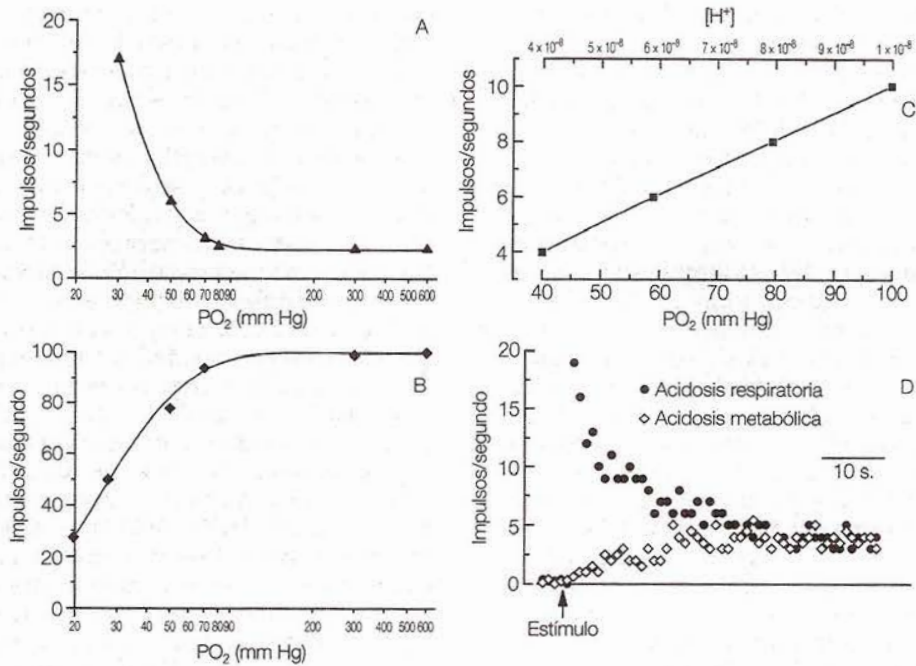


Figura 52.7. Características de la respuesta de los cuerpos carotídeos al estímulo hipóxico (A, B) y al estímulo ácido (C, D). Véase explicación en el texto.

el descenso del pH (Fig. 52.7, C), y alcanza un máximo a valores muy altos de PaCO₂ (> 100 mm Hg) o muy bajos de pH (< 6.9). La respuesta tiene una latencia de menos de 1 segundo y alcanza el valor máximo en 2 segundos. Tras esta instauración rápida, la respuesta se adapta al cabo de 30 segundos a un nivel menor de estimulación mantenida (Fig. 52.7, D). El pico inicial de la respuesta se debe a la estimulación producida por la difusión del CO₂ al interior de las células quimiorreceptoras con la consiguiente acidificación intracelular casi instantánea. Por esta razón, en el caso de acidosis metabólicas, en las que los niveles de CO₂ son normales, se observa una estimulación comparable en el estado estacionario, pero que se desarrolla lentamente sin presentar adaptación. En general, tal y como se observa en la Figura 52.7, C y D, para un determinado descenso del pH sanguíneo, la actividad de los quimiorreceptores periféricos en el estado estacionario es similar en ambos tipos de acidosis.

Receptores pulmonares

Existen al menos tres tipos diferentes de sensores en el árbol traqueobronquial y el parénquima pulmonar cuya estimulación puede influenciar el patrón respiratorio: los receptores de estiramiento, los de sustancias irritantes y los J o yuxtacapilares

Receptores de estiramiento

Los receptores de estiramiento se localizan en la capa muscular lisa de la tráquea y los bronquios. La innervación aferente de estos receptores se conduce

por el vago hacia el tronco del encéfalo. Estos receptores se estimulan por la distensión de las vías aéreas, pero tienen una frecuencia de descargas basal cuando el volumen de las vías aéreas es igual a la capacidad residual funcional (CRF), de tal manera que la reducción del volumen pulmonar por debajo de la CRF disminuye la actividad de estos receptores y la distensión pulmonar produce un aumento de su frecuencia de descargas. Este aumento de actividad se modifica poco cuando la distensión pulmonar es mantenida. Por tanto, estos receptores son *receptores de adaptación lenta*.

Los receptores de estiramiento de adaptación lenta son los responsables de varios reflejos respiratorios. En 1868, Breuer y Hering observaron que la distensión pulmonar mantenida llevaba a una disminución de la frecuencia respiratoria debido a un aumento del tiempo de espiración. Este reflejo se conoce como *reflejo de inflación de Hering-Breuer*, o simplemente *reflejo de inflación*, y se origina por la activación de los receptores de adaptación lenta. Un segundo reflejo mediado por estos receptores es el *reflejo de deflación de Hering-Breuer*; aquí, la disminución del volumen pulmonar por debajo de la CRF lleva a un aumento de la frecuencia respiratoria, en este caso por disminución en la actividad de los receptores. Además de estos efectos sobre el patrón respiratorio, el aumento de la actividad de los receptores de adaptación lenta produce broncodilatación y taquicardia.

En el reflejo de inflación, la activación de los receptores por la distensión pulmonar aumenta la actividad aferente de los nervios vagos, lo que a su vez activa el mecanismo de IO-S y finaliza la inspiración, limitando así una mayor distensión pulmonar. Por esta razón, la

sección de los dos nervios vagos en animales de experimentación da lugar a un aumento del tiempo de inspiración, con inspiraciones más lentas y profundas. Sin embargo, a pesar del acortamiento del tiempo de inspiración, el alargamiento de la espiración hace que en conjunto se observe una reducción de la frecuencia respiratoria en respuesta a la distensión pulmonar. Este reflejo es importante en animales y en recién nacidos, pero en seres humanos adultos sólo se pone de manifiesto en situaciones en las que hay un patrón de respiraciones profundas, con un gran aumento de la distensión pulmonar. Sin embargo, los impulsos generados por la inflación pulmonar y conducidos por el vago tienen un importante papel fisiológico porque contribuyen a la finalización de la inspiración, y por tanto al mantenimiento del ritmo respiratorio, y limitan la amplitud de las excursiones respiratorias, de forma que la profundidad de la respiración se adapta a las distintas situaciones fisiológicas o patológicas para conseguir una ventilación alveolar óptima con el menor esfuerzo muscular.

Receptores de sustancias irritantes

Las terminaciones nerviosas libres del epitelio de las vías aéreas actúan probablemente como receptores de adaptación rápida para sustancias irritantes. Estos receptores se estimulan con irritantes en la luz de las vías aéreas, como gases nocivos, partículas de polvo en suspensión y aire frío, y también por mediadores de la inflamación como la histamina y las prostaglandinas. Sin embargo, se adaptan rápidamente a la estimulación y su actividad vuelve a los valores basales incluso en presencia del estímulo; de ahí que se denominen receptores de adaptación rápida. La información proporcionada por estos receptores viaja por el vago hasta el SNC y el brazo eferente de este reflejo son fibras motoras del vago que activan la contracción del músculo liso de las vías aéreas (broncoespasmo). Los receptores de adaptación rápida median la broncoconstricción en los episodios agudos de asma y también el reflejo de la tos.

Receptores yuxtacapilares y fibras C

Las fibras C y los receptores yuxtacapilares o receptores J (del inglés *juxtacapillary*) se encuentran tanto en los bronquios (fibras C bronquiales) como en el parénquima pulmonar (fibras C pulmonares o receptores J). Los receptores yuxtacapilares se denominan así porque se localizan en el intersticio de las paredes alveolares, en la proximidad de los capilares. Estos receptores se activan por la distensión del espacio intersticial, como puede suceder en el edema intersticial o en la fibrosis pulmonar. Su estimulación desencadena un arco reflejo similar al descrito para los receptores de estiramiento pulmonar y puede producir una respiración superficial y rápida, si bien la estimulación intensa causa apnea. Se cree que la activación de estos receptores es la responsable de la taquipnea que se observa en determinadas afecciones cardiorrespiratorias como la neumonía, el edema car-

diogénico de pulmón, la embolia y la fibrosis pulmonar.

Otros receptores

Receptores de las vías aéreas superiores y la caja torácica

Aparte de los receptores del árbol traqueobronquial y los quimiorreceptores, de los que ya se ha hablado, existen receptores que responden a la estimulación mecánica y química en la nariz, la nasofaringe y la laringe, así como en los músculos respiratorios (husos musculares y órganos tendinosos) y en las uniones costovertebrales. Los efectos sobre el ritmo respiratorio de estos arcos reflejos son complejos y no van a analizarse aquí en detalle. Como ejemplos podemos mencionar el reflejo del buceo, que consiste en que se induce apnea por la inmersión de la cara en agua fría, o el reflejo de la tos inducido por la estimulación de los receptores laríngeos.

Barorreceptores arteriales

Los barorreceptores arteriales ejercen muy poca influencia en el control de la ventilación; sin embargo, la estimulación de los barorreceptores aórticos o carotídeos por el aumento de la presión arterial puede dar lugar a hipoventilación o apnea reflejas.

Receptores de dolor y temperatura

La estimulación de muchos nervios aferentes puede producir alteraciones del patrón respiratorio. En general, el dolor somático se acompaña de hiperventilación, mientras que el dolor visceral da lugar a hipoventilación. De hecho, los médicos utilizan la respuesta respiratoria al dolor somático para estimular la respiración en los pacientes con depresión de la ventilación. La hipertermia se acompaña también de hiperventilación, que parece estar originada en parte por la estimulación de los receptores hipotalámicos.

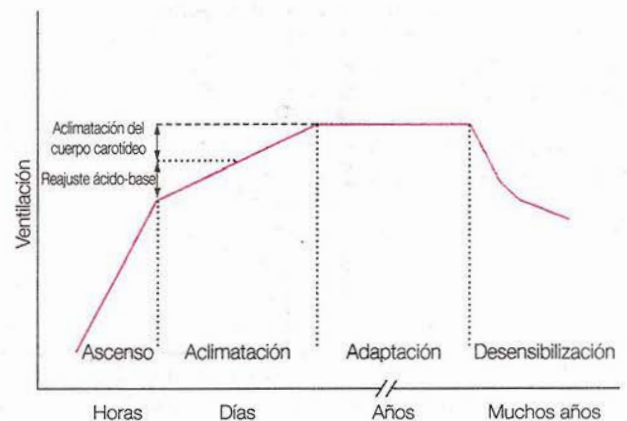


Figura 52.8. Modificaciones en la ventilación en el proceso de adaptación a la hipoxia hipobárica de las grandes alturas.

LA RESPUESTA AL CO₂

La PCO₂ de la sangre arterial es sin duda el factor más importante en el control de la ventilación: un aumento de la PCO₂ en sólo 2 mm Hg puede incluso duplicar la respiración en reposo. Una de las razones por las que el nivel de CO₂ es un estímulo ventilatorio tan potente es que, a diferencia de lo que ocurre con los cambios en la PO₂ y en el pH, los aumentos de la PCO₂ actúan en los quimiorreceptores centrales y periféricos en el mismo sentido, para aumentar la ventilación. Debido a esta exquisita sensibilidad, el ritmo respiratorio basal oscila ligeramente siguiendo los cambios en la PCO₂ para mantener la PCO₂ alveolar y arterial llamativamente constante. Puesto que la relación entre la PCO₂ y la ventilación es lineal, cualquier pequeño cambio en la PCO₂ produce cambios ventilatorios compensatorios de forma inmediata. Además, el ritmo metabólico está estrechamente asociado a la ventilación alveolar, por lo que al aumentar la producción de CO₂, por ejemplo durante el ejercicio, la ventilación alveolar aumenta proporcionalmente y la PaCO₂ se mantiene constante. Existe una interacción positiva entre el estímulo ácido-hipercápnico y el estímulo hipóxico para aumentar la ventilación (Figura 52.9, A).

Una reducción de la PCO₂ arterial es muy eficaz para reducir el estímulo de la respiración. Para comprobar esto se puede observar que si se hiperventila voluntariamente durante unos segundos la urgencia de respirar desaparece durante un breve lapso. La respuesta ventilatoria al CO₂ disminuye durante el sueño, en sujetos de edad avanzada y por el entrenamiento. En este sentido, se observa que los deportistas y los buzos tienden a tener menor sensibilidad al CO₂.

En la insuficiencia respiratoria crónica puede existir una retención crónica de CO₂, en cuyo caso se observa una adaptación de la respuesta, de tal forma que los pacientes presentan un cuadro bioquímico de acidosis respiratoria compensada, con valores altos de PCO₂ y CO₃H⁻, y valores de pH dentro del rango

de la normalidad. En estos pacientes, los niveles altos de CO₂ dejan de ser un estímulo para los centros respiratorios, porque tanto el plasma como el LCR se mantienen isohídricos a pesar de estos niveles de CO₂ elevados. Un empeoramiento de la insuficiencia respiratoria (por ejemplo por una infección aguda intercurrente) se va a traducir en un aumento de la hipoxemia y una descompensación de la acidosis por retención de CO₂. En esta situación tenemos dos estímulos potenciales para estimular la ventilación: la hipoxia y la acidosis. Sin embargo, si la retención de CO₂ hace que la PCO₂ sea mayor de 70-80 mmHg, el CO₂ tiene un efecto narcótico, deprimiendo la actividad de los centros respiratorios. Por ello, el único estímulo eficaz en numerosas situaciones es la hipoxemia. Aunque estos pacientes pueden requerir la administración de O₂, la PO₂ debe mantenerse por debajo de los valores normales para proporcionar un fuerte estímulo para la ventilación a través de los cuerpos carotídeos, si bien ha de ser suficiente para garantizar una saturación mínima adecuada de la oxihemoglobina. Si se corrige totalmente la hipoxemia, desaparece el único estímulo para mantener la respiración, con lo que aumentaría la retención de CO₂, se inhibirían los centros respiratorios y el paciente entraría en coma, pudiendo producirse finalmente la muerte por parada respiratoria. Una situación análoga se plantea en las intoxicaciones con sustancias que deprimen la actividad de los centros respiratorios.

Los quimiorreceptores centrales y periféricos forman parte de un sistema de retroalimentación negativo cuya función es corregir las alteraciones en la PCO₂ y en el pH. Estos arcos reflejos son elementos importantes para que el sistema respiratorio lleve a cabo sus funciones homeostáticas. Los quimiorreceptores centrales parecen ser más sensibles, es decir, constituyen un sistema de mayor ganancia que los quimiorreceptores periféricos a los cambios en la [H⁺] y en la PCO₂, y median la mayor parte de las respuestas ventilatorias como consecuencia de los cambios en el pH de origen tanto respiratorio como metabólico.

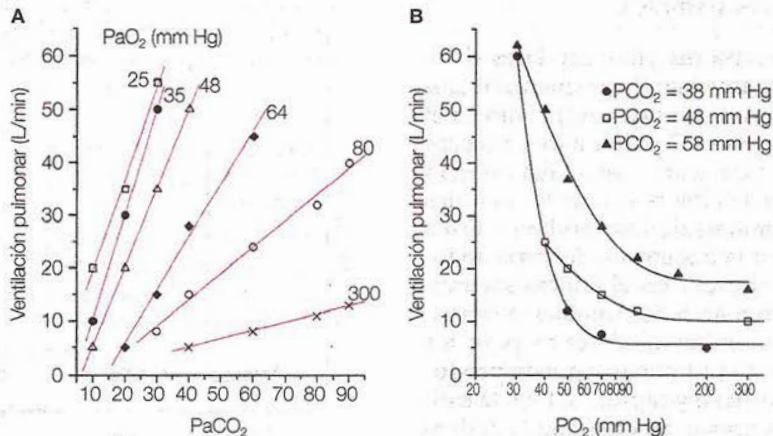


Figura 52.9. Curvas de respuesta ventilatoria al CO₂ para distintos valores de PO₂ (A) y curvas de hipoxia a distintas PCO₂ (B), evidenciando la interacción positiva entre ambos estímulos para la estimulación de la ventilación.

LA RESPUESTA A LA HIPOXIA

La respuesta ventilatoria a la hipoxia depende únicamente de la estimulación de los cuerpos carotídeos. En ausencia de estos quimiorreceptores periféricos, el efecto de hipoxias de creciente intensidad es una depresión progresiva de los centros respiratorios, por lo cual cuando los cuerpos carotídeos están funcionando, su influencia excitadora es capaz de revertir el efecto depresor de la hipoxia sobre los controladores.

Puesto que es necesaria una disminución importante de la PO_2 , que como se recordará supone un descenso en torno a un 5% del contenido de O_2 en sangre, para que se produzca la estimulación de los quimiorreceptores periféricos y el consiguiente aumento de la ventilación, el papel del estímulo hipóxico en el control diario de la ventilación en condiciones normales es poco importante. La única situación fisiológica en la que esta respuesta desempeña un papel importante es en la adaptación a las grandes alturas, es decir, en condiciones de hipoxia hipobárica. En el caso por ejemplo de una ascensión a gran altura se observa una hiperventilación que se instaura durante el ascenso a medida que disminuye la PO_2 . Esta hiperventilación es menor que la que corresponde a los niveles de PO_2 porque la propia hiperventilación genera un cierto grado de hipocapnia y en consecuencia una alcalosis respiratoria que tiende a contrarrestar el efecto de la hipoxia. Si se permanece a gran altura, la hiperventilación continúa aumentando durante unas semanas (período de *aclimatación*) y se mantiene elevada durante años (período de *adaptación*; Fig. 52.8). Durante el período de aclimatación, la compensación renal de la hipocapnia y la desaparición de la alcalosis contribuyen al aumento de la hiperventilación, pero además se comprueba que la respuesta de los cuerpos carotídeos no sólo no se adapta, sino que se sensibiliza. Debido a esta sensibilización, la hiperventilación inducida por un estímulo hipóxico adicional es mayor en los sujetos aclimatados que en aquellos que viven a nivel del mar. De hecho, se observa incluso una disminución del umbral de PO_2 que desencadena la hiperventilación. En conjunto, el proceso de aclimatación aumenta la frecuencia y la profundidad de la respiración porque disminuye el umbral de PO_2 para la estimulación de los cuerpos carotídeos. Además, debido a las interacciones positivas entre la hipoxia y la hipercapnia (véase más adelante), la disminución de la PO_2 hace que aumente la sensibilidad al CO_2 , con lo que también disminuye la PCO_2 umbral para la estimulación ventilatoria. En contraste con la hiperventilación compensatoria mantenida en sujetos que suben a grandes alturas, en los nativos de estas regiones hipobáricas se observa una hiperventilación hipóxica que se desarrolla durante los primeros años de la vida y que se va perdiendo en la edad adulta, asociado con una progresiva insensibilidad a la hipoxia. Este fenómeno de *desensibilización* hipóxica de los quimiorreceptores, o embotamiento de la respuesta a la hipoxia, tras muchos años de estimulación mantenida hace que desaparezca progresivamente la hiperventilación compensatoria, y que los nativos de grandes altitudes presenten durante

la vida adulta una respuesta a la estimulación hipóxica aguda mucho menor que la de los sujetos que viven a nivel del mar. (Véase Capítulo 54.)

La otra situación en la que hay una contribución importante de la estimulación hipóxica de los cuerpos carotídeos a los ajustes ventilatorios es en las enfermedades pulmonares crónicas, en las que, como se ha visto en el apartado anterior, el CO_2 deja de ser un estímulo por la compensación del desequilibrio ácido-base y la hipoxemia se convierte en el principal (si no el único) estímulo para mantener la hiperventilación.

Cuando el estímulo hipóxico está presente con el estímulo hipercápnico se observa un aumento de la respuesta ventilatoria que es más que la suma de las dos respuestas individuales. Este efecto potenciador se observa también experimentalmente (Fig. 52.9, B). La reducción de la PO_2 para una PCO_2 determinada hace que se produzca un aumento mayor de la ventilación para esa PCO_2 y que, además, la pendiente de la relación entre PCO_2 y ventilación sea mayor. Del mismo modo, al aumentar la PCO_2 hay un aumento de la ventilación para cualquier PO_2 , mientras que la disminución de la PCO_2 por debajo de 10 mm Hg provoca la abolición de la respuesta a la hipoxia.

LA RESPUESTA AL EJERCICIO

Durante el ejercicio existen al menos tres grupos de estímulos que son capaces de modular la respuesta de los centros respiratorios. Por un lado, hay influencias estimuladoras desde la corteza motora a los centros medulares para aumentar la frecuencia y la profundidad de la ventilación. Por otro lado, los estímulos que se originan en los músculos y articulaciones que intervienen en el ejercicio constituyen una importante fuente de impulsos que excitan los centros respiratorios. Hay pruebas experimentales de que los propioceptores articulares y los husos musculares contribuyen a acentuar la estimulación del centro respiratorio durante el ejercicio. Finalmente, existe una estimulación humoral mediada por la estimulación de los quimiorreceptores periféricos y cuya naturaleza precisa no se conoce bien todavía. Si bien durante el ejercicio hay un aumento de la ventilación (que puede ser muy alto en situaciones de ejercicio intenso) asociado a una mayor producción de CO_2 y un mayor consumo de O_2 , las presiones parciales de CO_2 y O_2 y el pH sanguíneo se mantienen en valores normales (Fig. 52.10, A), siendo por tanto incapaces de constituir el estímulo para los quimiorreceptores. Sólo en el caso de ejercicios de gran intensidad se puede llegar a una acidosis metabólica capaz de estimular la ventilación actuando sobre los quimiorreceptores periféricos y centrales.

En el ejercicio suave o de intensidad moderada, hay un aumento de la ventilación en el estado estacionario que es directamente proporcional al aumento del gasto metabólico (Fig. 52.10, A). Cuando se observa el curso temporal del desarrollo de la hiperventilación del ejercicio, se pueden distinguir claramente tres fases (Figura 52.10, B). Hay un intervalo inicial que dura unos segundos (Fase 1), en el cual la ventilación aumenta

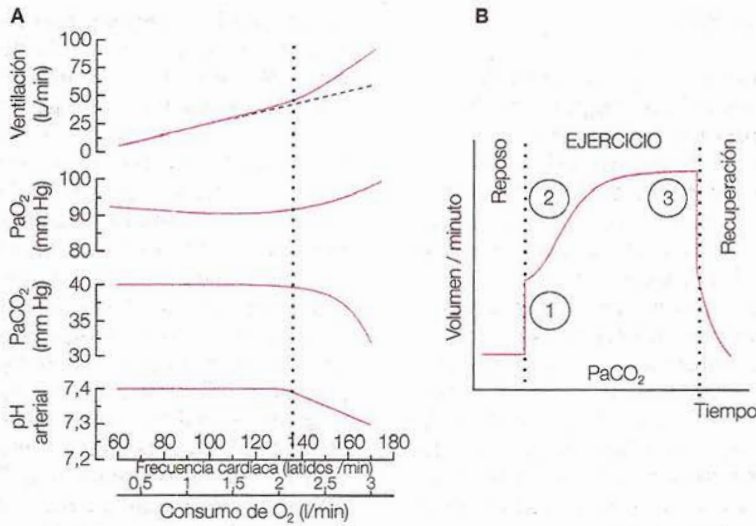


Figura 52.10. (A) Modificación de diversos parámetros durante el ejercicio muscular. La severidad del ejercicio viene indicada por el grado de aumento de la frecuencia cardíaca y el aumento del consumo de O₂. (B) Cambios en la ventilación durante las distintas fases de un ejercicio moderado.

bruscamente y se mantiene a ese nivel, y que está mediado por influencias suprabulbares que actúan sobre los centros respiratorios. A continuación se evidencia un incremento sigmoideal más lento de la ventilación, que alcanza su máximo en un minuto (Fase 2) para llegar a un nuevo estado cuasi-estacionario que se mantiene hasta que cesa el ejercicio (Fase 3). Las modificaciones de la ventilación en estas dos últimas fases están mediadas por aferencias provenientes de los receptores activados por el movimiento de las extremidades y la contracción muscular y de los cuerpos carotídeos. Aunque los valores medios de gases en sangre se mantienen en valores normales, hay un aumento de la amplitud de las oscilaciones de la PaCO₂ y la PaO₂ durante el ciclo respiratorio que puede contribuir a explicar la fracción de la hiperventilación durante el ejercicio que está mediada por la estimulación de los cuerpos carotídeos. Además, hay otros factores que participan en la estimulación de los quimiorreceptores periféricos, como la moderada hiperpotasemia que se observa durante el ejercicio, el aumento de la temperatura corporal y el aumento de la osmolaridad plasmática que ocurre en ejercicios prolongados. Así, el efecto combinado de las oscilaciones más amplias en los gases sanguíneos junto con el aumento de la [K⁺] plasmática, el aumento de las catecolaminas circulantes y el incremento de la temperatura se suman en el cuerpo carotídeo y representan el estímulo de los quimiorreceptores para la hiperventilación del ejercicio.

Cuando el ejercicio es muy intenso, se desarrolla además una acidosis metabólica, y en este caso la contribución de los cuerpos carotídeos se hace mayor, especialmente en los períodos iniciales. Ya se ha mencionado que los protones difunden lentamente hacia el LCR, pero además, la hiperventilación desencadenada por la estimulación del cuerpo carotídeo lleva a un descenso de la PaCO₂ y hace que el CO₂ difunda desde

el LCR a la sangre. Esta difusión conlleva a una ligera alcalosis inicial en el LCR, con la consiguiente ausencia de estimulación de los quimiorreceptores centrales. Si el desequilibrio se mantiene durante varias horas, el pH de la sangre y del LCR tienden a equilibrarse y ambos quimiorreceptores, centrales y periféricos, se estimulan.

BIBLIOGRAFÍA

- BERGER, A. J., y HORNBEIN, T. F.: «Control of respiration», en *Textbook of physiology*, 21.^a ed, Patton, H. D. y cols. (eds.). Philadelphia, W. B. Saunders Company, 1989.
- BIANCHI, A. L., y cols.: «Central control of breathing in mammals: Neuronal circuitry, membrane properties and neurotransmitters». *Physiol. Rev.* 75:1-45, 1995
- COMROE, J. H.: «Physiology of respiration». 2.^a ed. Chicago, Year Book Medical Publishers, 1977.
- DEMPSEY, J. A., y PACK, A. I.: «Regulation of breathing», 2.^a ed., New York, Marcel Dekker, Inc., 1995.
- DUFFIN, J., y cols.: «Breathing rhythm generation: Focus on the rostral ventrolateral medulla». *NIPS*, 10:133-140, 1995.
- GONZÁLEZ, C., y cols.: «Cellular mechanisms of oxygen chemoreception in the carotid body». *Resp. Physiol.*, 102:137-147 (1995).
- GONZÁLEZ, C.: «The carotid body chemoreceptors». Heidelberg, Springer-Verlag, 1997.
- JAVAHERI, S., y ANDERSON, D. K.: «Control of ventilation during wakefulness», en *Essentials of physiology*, 2.^a ed., Sperelakis N, Banks OR (eds). Boston, Little Brown and Company, 1996.
- MILLER, A. D., y cols.: «Neural control of respiratory muscles». Nueva York, CRC Press, 1997.
- VON EULER, C.: «Neural organization and rhythm generation», en: *The Lung: Scientific foundations*, 2.^a ed., Crystal, R. G., y cols. (eds.). Philadelphia, Lippincott-Raven, 1997.
- WEST, J. B.: «Respiratory physiology». 5.^a ed., Baltimore, Williams & Wilkins, 1995.