

Fisiología humana, 5e >

CAPÍTULO 53: Regulación de la ventilación pulmonar

Gabriel Sampol Rubio

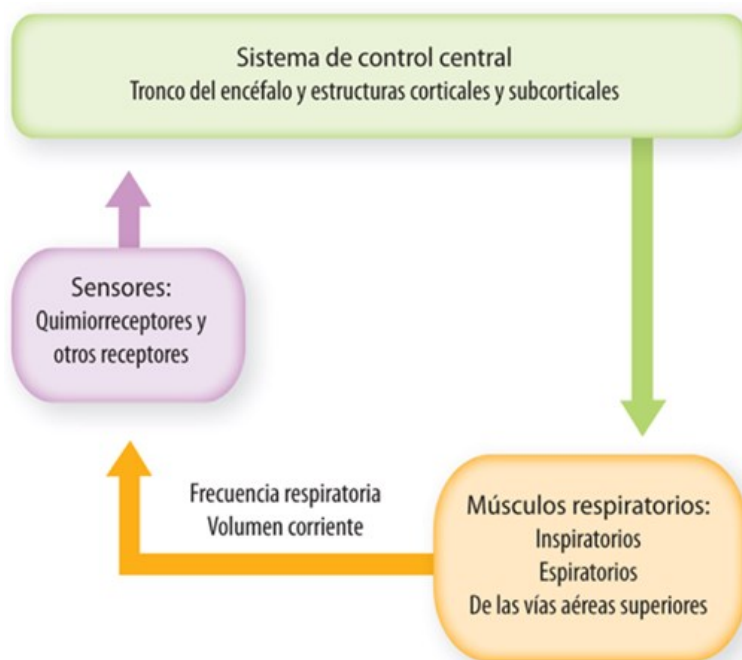
INTRODUCCIÓN

El objetivo principal de la respiración consiste en mantener valores apropiados de los gases sanguíneos, de forma que pueda cubrir las demandas metabólicas del O_2 del organismo y eliminar el CO_2 tóxico generado por las células. En relación con esta función de eliminación del CO_2 , también interviene en el mantenimiento de valores de la concentración de H^+ en sangre arterial, colaborando así en el equilibrio ácido-base. A fin de conseguir estos objetivos a pesar de las amplias variaciones experimentadas por las necesidades metabólicas del organismo, la respiración presenta un sistema de regulación muy estrecho en el que se distinguen tres componentes principales (figura 53-1):

1. Sensores que captan distintos estímulos.
2. Sistema de regulación central, que genera el ritmo respiratorio e integra la información remitida desde los sensores, modificando de manera adecuada los impulsos hacia los músculos respiratorios.
3. Músculos respiratorios, que dan lugar a la ventilación.

FIGURA 53-1

Elementos del sistema de regulación de la respiración. Su coordinación actúa como un sistema de retroalimentación negativa: una alteración que origine un incremento de los impulsos de los receptores y un posterior aumento de la ventilación, a través de cambios en la frecuencia respiratoria o en el volumen corriente, determinará una corrección de la alteración inicial y el descenso de los impulsos emitidos por los receptores.



Fuente: Jesús A. Fernández-Fresqueras, Victoria Cachofeiro, Daniel R. Cardinali, Eva Delpón Enrique Rey Díaz-Rubión, Eduardo Escobedo Escobedo, Vicente Lahera Juliá, Francisco Mora Tenue, María Romano Perdo; Fisiología humana, 5e Copyright © McGraw Hill Education. Todos los derechos reservados.

En este capítulo sólo se expondrán los dos primeros, ya que los músculos respiratorios se consideran en el [capítulo 48](#).

Downloaded 2021-5-29 4:46 P Your IP is 132.174.250.76

CAPÍTULO 53: Regulación de la ventilación pulmonar, Gabriel Sampol Rubio

©2021 McGraw Hill. All Rights Reserved. [Terms of Use](#) • [Privacy Policy](#) • [Notice](#) • [Accessibility](#)

SENSORES

La situación de la respiración se encuentra monitorizada en forma permanente por un sistema de sensores que recogen información y la envían al sistema nervioso central (cuadro 53-1); hay cuatro tipos:

Cuadro 53-1

Sensores del sistema regulador de la respiración.

Quimiorreceptores:	
Periféricos:	Cuerpos carotídeos Cuerpos aórticos
Centrales	
Pulmonares:	
De estiramiento	
De irritación	
Fibras C:	Bronquiales Pulmonares o yuxtacapilares
Mecanorreceptores musculares y de la pared torácica:	
Husos musculares	
Órganos tendinosos de Golgi	
Propioceptores articulares	
Otros:	
De la vía aérea superior	
Barorreceptores arteriales	
Receptores del dolor y de la temperatura	

Quimiorreceptores periféricos

Los principales son los cuerpos carotídeos, localizados bilateralmente en el cuello, en la unión entre la arteria carótida interna y la externa. También existen quimiorreceptores dispuestos a lo largo del cayado aórtico, los cuerpos aórticos, de menor importancia para la regulación de la ventilación en el humano.

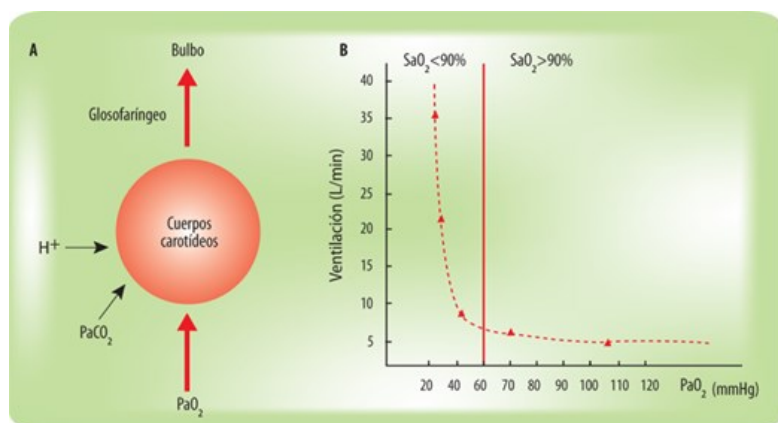
Los cuerpos carotídeos son estructuras de 11 mm³ y 11 mg de peso cada uno, en los que se encuentran dos tipos de células, tipo I y tipo II. Las células tipo I contienen una elevada cantidad de catecolaminas, la **dopamina** es la más abundante, y de otras sustancias como la **acetilcolina** o el ATP que podrían actuar como neurotransmisores o como moduladores de éstos. Es probable que las células tipo II tengan una función principal de sostén; se ha sugerido que pueden diferenciarse en células tipo I en situaciones de hipoxia crónica. Ambos tipos celulares están inervados por el nervio del seno carotídeo, rama del glosofaríngeo. A pesar de su pequeño tamaño, los cuerpos carotídeos reciben un elevado aporte de sangre arterial (2 L/min/100 mg, unas 20 veces el peso de los propios cuerpos carotídeos en cada minuto). Este gran aporte de sangre arterial, regulado por terminaciones nerviosas simpáticas que alcanzan los cuerpos carotídeos, permite que el **oxígeno** disuelto en la sangre cubra sus necesidades metabólicas de **oxígeno**, a diferencia de otros tejidos que precisan del **oxígeno** ligado a la hemoglobina.

La presión parcial de **oxígeno** disuelto en la sangre (PaO₂) es la principal señal captada por los cuerpos carotídeos: los descensos en la PaO₂ conducen, mediante reacciones vehiculadas por un grupo de moléculas conocidas como factor inducible por la hipoxia (HIF), a la liberación de neurotransmisores por las células tipo I, que estimulan las terminaciones nerviosas del nervio del seno carotídeo. Este nervio conduce la señal hasta el sistema nervioso central, donde producirá un incremento de la ventilación. Por este motivo, los procesos que disminuyen el contenido de **oxígeno** transportado por la hemoglobina, pero no alteran la PaO₂, como la anemia o la intoxicación por monóxido de carbono, no estimulan los cuerpos carotídeos ni incrementan la ventilación.

El incremento de la respuesta de estos quimiorreceptores frente al descenso progresivo de la PaO_2 no es lineal; presentan actividad incluso en presencia de PaO_2 muy elevada, y aumenta de forma hiperbólica a medida que ésta desciende, aunque no ocurre un aumento agudo de la respiración hasta llegar a una $PaO_2 < 60-70$ mmHg (7.98-9.31 kPa), valor a partir del cual las descargas en el nervio del seno carotídeo aumentan con suma rapidez (figura 53-2). Por este motivo, el estímulo hipóxico de la ventilación desempeña una función limitada en condiciones normales, en las que por lo regular no se alcanzan estos niveles de hipoxia; en cambio, sí interviene de forma activa en las enfermedades respiratorias avanzadas o en hipoxia hipobárica en los sujetos que ascienden a grandes alturas (véase capítulo 55).

FIGURA 53-2

Funcionamiento de los cuerpos carotídeos. **A)** El principal estímulo es la hipoxemia. **B)** La ventilación se mantiene constante ante la presencia de una amplia gama de valores de PaO_2 . No se produce un incremento marcado de la misma hasta que la PaO_2 no desciende por debajo de 60 mmHg (7.98 kPa), valor en el que la saturación arterial de oxígeno de la hemoglobina (SaO_2) desciende drásticamente y compromete el aporte de oxígeno a los tejidos. En presencia de hipercapnia, el incremento de la ventilación se produce con menores descensos de la PaO_2 al potenciarse ambos estímulos (100 mmHg = 13.3 kPa).



Fuente: Jesús A. Fernández-Tresguerres, Victoria Cachoferro, Daniel P. Cardinalli, Eva Delplón Enrique Rey Díaz-Rubio, Eduardo Esorich Bazcoche, Vicente Lachera Juliá, Francisco Mora Tenuei, María Romano Perillo: Fisiología humana. Se Copyright © McGraw Hill Education. Todos los derechos reservados.

Tal incremento de la ventilación se consigue a expensas del aumento de la profundidad de la respiración, del volumen corriente, más que de la frecuencia respiratoria. Este mecanismo constituye la única respuesta a la hipoxemia arterial en el ser humano; por ello, aquellas personas en quienes se resecan los cuerpos carotídeos (p. ej., durante una intervención quirúrgica sobre las arterias carótidas) no presentan respuesta a la hipoxia; esta falta de respuesta es permanente, a diferencia de lo que ocurre en algunos animales, poniendo de manifiesto la limitada función que desempeñan los cuerpos aórticos en humanos. De hecho, en ausencia de quimiorreceptores periféricos, la hipoxemia no incrementa la ventilación, sino que tiene un efecto depresor de la misma.

En menor medida que la hipoxemia, el incremento de la $PaCO_2$ y las alteraciones del pH sanguíneo, de origen respiratorio o metabólico, estimulan del mismo modo la liberación de neurotransmisores por el cuerpo carotídeo. Se calcula que los cuerpos carotídeos son los responsables de 30% de la respuesta ventilatoria a la hipercapnia y a la acidosis. El resto de la respuesta corresponde a los quimiorreceptores centrales; sin embargo, cabe destacar que la respuesta de los quimiorreceptores periféricos es más rápida. Esta rapidez de respuesta, al igual que la determinada por cambios en la PaO_2 , permite la corrección continuada de fluctuaciones en los valores de $PaCO_2$ y PaO_2 , como las pequeñas oscilaciones observadas a lo largo del ciclo respiratorio en reposo o, más acusadas, con el ejercicio.

Los estímulos recogidos por los cuerpos carotídeos actúan de forma sinérgica al potenciar su respuesta; así, para un mismo nivel de hipoxemia, el incremento de la ventilación será superior a mayor hipercapnia o menor pH arterial concomitante, y dicho incremento será superior a la suma del producido por los dos estímulos por separado.

Quimiorreceptores centrales

La persistencia de la respuesta al incremento de la $PaCO_2$ en animales desnervados de sus quimiorreceptores periféricos, demuestra la existencia de

quimiorreceptores situados en el sistema nervioso central. Inicialmente, los receptores centrales se identificaron en zonas próximas a la superficie ventral del bulbo raquídeo; sin embargo, ahora se sabe que, con una menor contribución en la respuesta a los cambios en la PaCO_2 que los receptores bulbares, se encuentran también ampliamente distribuidos en otras áreas del tronco cerebral y del sistema nervioso central como el hipotálamo, el cerebelo o el mesencéfalo que, gracias a una rica vascularización, también recogen los mismos estímulos.

Estos quimiorreceptores responden a los cambios químicos en la concentración de H^+ del líquido extracelular que los rodea, motivados a su vez y en gran medida por cambios en la composición sanguínea y, en especial, del líquido cefalorraquídeo (figura 53-3). Un aumento en la concentración de H^+ , es decir, una disminución del pH o acidosis, incrementará la ventilación. La barrera hematoencefálica es más permeable al CO_2 , que la atraviesa de forma instantánea, que a los hidrogeniones, que precisan minutos u horas para ello; sin embargo, el CO_2 y la concentración de H^+ están directamente relacionados mediante la acción de la anhidrasa carbónica que cataliza la reacción:

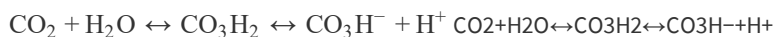
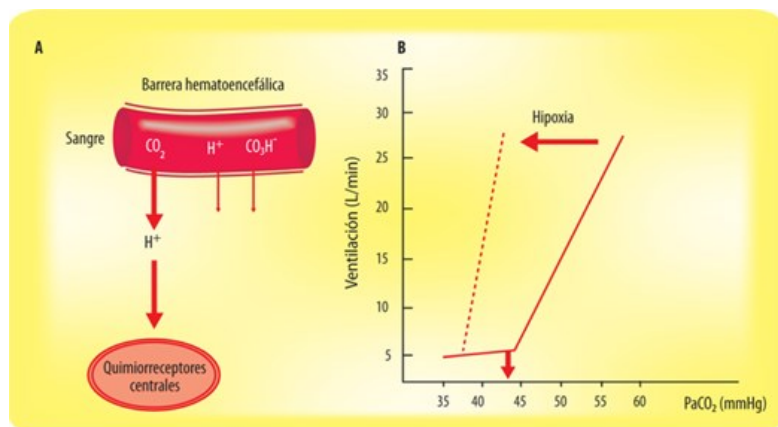


FIGURA 53-3

Funcionamiento de los quimiorreceptores centrales. **A)** El principal estímulo es el CO_2 que difunde con facilidad a través de la barrera hematoencefálica al actuar sobre los quimiorreceptores e incrementar, por efecto de la anhidrasa carbónica, la concentración de H^+ en el líquido cefalorraquídeo y del líquido extracelular en contacto con ellos. En cambio, la barrera dificulta el paso de los hidrogeniones y de los iones bicarbonato. **B)** A partir de un determinado valor en la presión alveolar de CO_2 (flecha pequeña) se produce un rápido incremento lineal de la ventilación (línea sólida). En presencia de hipoxia el valor umbral se alcanza con cantidades inferiores de CO_2 y la recta de incremento de la ventilación (línea punteada) tiene mayor pendiente ($\Delta V/\Delta P_A\text{CO}_2$) (100 mmHg = 13.3 kPa).



Fuente: Jesús A. Fernández-Tresguerres, Victoria Caschoffera, Daniel P. Cardónal, Eva Delpón, Enrique Rey Díaz-Rubín, Eduardo Escobedo Escobedo, Vicente Lahera Juliá, Francisco Mora Teniel, María Romano Pardo; Fisiología humana, Se Copyright © McGraw Hill Education. Todos los derechos reservados.

Así, un incremento del CO_2 sanguíneo conducirá -tras una rápida difusión a través de la membrana hematoencefálica, en parte favorecida por la vasodilatación que acompaña a la hipercapnia- a un aumento de la concentración de H^+ en el líquido cefalorraquídeo y en el líquido extracelular en contacto con los quimiorreceptores, lo que origina su estímulo y el incremento de la ventilación. De forma inversa, una disminución del CO_2 sanguíneo provoca descenso en la concentración de H^+ y en la ventilación. De hecho, este mecanismo es muy sensible a los cambios en la PaCO_2 y es responsable de 70% de la respuesta ventilatoria a dichos cambios. A diferencia de la respuesta de los quimiorreceptores periféricos a la hipoxia, la respuesta de los quimiorreceptores centrales a los cambios del CO_2 es lineal hasta valores extremadamente altos de este último.

En los últimos años se ha demostrado que los cambios en el flujo sanguíneo cerebral afectan el control de la ventilación. El descenso del flujo cerebral permite la acumulación de CO_2 , que estimulará la ventilación; por el contrario, su aumento favorece la retirada del CO_2 sanguíneo y disminuye la ventilación.

Al considerar de forma global todo el sistema de sensores de la respiración, es evidente que los cambios agudos de la PaCO_2 , incluso mínimos, son el

factor más influyente en la regulación de la misma, y producen en fracción de segundos una respuesta en la ventilación directamente proporcional al cambio experimentado. En cambio, la retención crónica de CO_2 , como ocurre en muchas enfermedades respiratorias avanzadas, tiene un efecto menor debido a que se ponen en marcha mecanismos de compensación del equilibrio ácido-base a nivel renal, que causan retención de iones bicarbonato, CO_3H^- , que difundirán a través de la membrana hematoencefálica combinándose con los iones H^+ , con lo que disminuye su efecto estimulante sobre los quimiorreceptores. En esta situación de hipercapnia crónica, el principal estímulo de la respiración es la hipoxia; este hecho tiene gran importancia práctica, porque si a estos pacientes se les trata con una excesiva cantidad de oxígeno, puede eliminarse este estímulo y contribuir a precipitar un empeoramiento de la ventilación que propiciará niveles crecientes de PaCO_2 .

Dada su dificultad para atravesar la barrera hematoencefálica, los incrementos de la concentración sanguínea de H^+ no acompañados de incrementos de la PaCO_2 en situaciones de acidosis metabólica, por ejemplo, en algunas enfermedades renales, obtienen una respuesta menor y más lenta por parte de los quimiorreceptores centrales, respecto de la determinada por el CO_2 .

Existe una interdependencia entre los quimiorreceptores, de forma que la respuesta de los centrales se ve, en parte, influida por la magnitud de los impulsos recibidos desde los periféricos.

La respuesta a los cambios de PaO_2 y PaCO_2 detectados por los quimiorreceptores centrales y periféricos puede medirse en el laboratorio. La respuesta a la hipercapnia se determina mediante cuantificar el incremento en la ventilación cuando se induce un aumento de la PaCO_2 , la persona debe respirar en un circuito cerrado, en el que se aumenta de forma progresiva la concentración de CO_2 , mientras se mantiene una concentración elevada de O_2 , a fin de evitar el estímulo hipóxico. Para determinar la respuesta a la hipoxia, menos utilizada que la anterior, el paciente debe respirar una mezcla gaseosa pobre en O_2 , mientras se mantiene en el sujeto una PaCO_2 estable, manipulando la cantidad de CO_2 en el circuito. Existe una amplia variabilidad interindividual en ambas respuestas, de hecho, se ha demostrado un componente genético en ellas, así como la tendencia a disminuir con la edad y en individuos deportistas.

Receptores pulmonares

Conforman un conjunto de sensores que informan al sistema nervioso central del estado de los pulmones; estos sensores se encuentran inervados por el nervio vago, mediante fibras mielínicas los receptores se sitúan en las vías aéreas, en tanto que por vías no mielínicas los receptores se localizan en el parénquima pulmonar. Cabe distinguir los siguientes:

- a. **Receptores de estiramiento o de adaptación lenta.** Se sitúan entre las fibras musculares lisas de las vías aéreas, especialmente en la tráquea y los bronquios de gran calibre. Su estimulación por la insuflación pulmonar condiciona el llamado reflejo de Hering-Breuer de insuflación, consistente en el cese de la inspiración, una prolongación del tiempo espiratorio y el descenso en la frecuencia respiratoria. Este reflejo, que en animales condiciona cambios en la frecuencia respiratoria y en el volumen corriente, tiene un efecto menor en humanos, donde sólo se manifiesta ante incrementos del volumen corriente superiores a 3 litros, muy por encima de los valores basales, lo que constituye un mecanismo preventivo de la excesiva insuflación pulmonar. Este valor limitado, al igual que el del resto de receptores inervados por los nervios vagos, en sujetos sanos se pone de manifiesto porque el bloqueo anestésico de estos nervios no conduce a cambios de la ventilación en reposo.

Se cree, en cambio, que estos receptores están implicados en la regulación de la ventilación en algunas enfermedades respiratorias: en procesos que dificultan la insuflación pulmonar, como en algunas malformaciones de la caja torácica, prolongarían el tiempo inspiratorio y permitirían alcanzar un mayor volumen corriente; en contraste, en procesos que dificultan la espiración —como sucede en la obstrucción bronquial que puede desarrollarse en los fumadores—, la estimulación de estos receptores conduce tanto a la prolongación del tiempo espiratorio, como al aumento de la actividad de los músculos espiratorios, y propicia una correcta eliminación del aire inspirado. Además de estos efectos, la estimulación de los receptores de adaptación lenta condiciona la relajación de las células musculares lisas traqueobronquiales, lo que produce la dilatación de las vías aéreas y taquicardia.

- b. **Receptores de irritación o de adaptación rápida.** Se encuentran constituidos por terminaciones nerviosas libres y están situados —como los receptores de estiramiento—, sobre todo en las grandes vías aéreas, en su epitelio y submucosa. Son estimulados por una amplia variedad de irritantes químicos y mecánicos: humo de tabaco, partículas en polvo, histamina, amoníaco, entre otros, a los que se cree responden mediante el reflejo de la tos, la broncoconstricción y la producción de moco. Durante la respiración tranquila aparentemente no están implicados en la

regulación de la ventilación, aunque se considera que participan en la aparición ocasional de inspiraciones más profundas o suspiros que previenen la aparición de zonas de colapso alveolar en los pulmones. En cambio, se cree que su estimulación por la inspiración rápida o la espiración forzada colabora con la adaptación de la ventilación en las enfermedades de las vías aéreas.

- c. **Fibras C.** Son un conjunto de fibras no mielínicas situadas en los bronquios, fibras C bronquiales, o en el parénquima pulmonar en íntimo contacto con los capilares en las paredes alveolares, fibras C pulmonares o receptores “J” o yuxtacapilares. Son estimuladas por sustancias presentes en la circulación pulmonar y por la hiperinflación pulmonar. Están implicadas en la respuesta a situaciones patológicas, en especial las relacionadas con el aumento de la presión en el espacio intersticial pulmonar, como ocurre en la insuficiencia ventricular izquierda, lo que determina una respiración rápida y superficial. También pueden determinar broncoconstricción e incremento de la secreción de moco bronquial.

Mecanorreceptores musculares y de la pared torácica

Están situados en el diafragma, músculos intercostales y accesorios de la respiración y articulaciones costovertebrales y costoesternales; responden al cambio en longitud, tensión o movimiento de estas estructuras anatómicas. Los principales son los siguientes:

- a. **Husos musculares.** Responden ante los cambios en la longitud del músculo y son responsables de la contracción muscular refleja al estiramiento. Son más abundantes en los músculos intercostales que en el diafragma.
- b. **Órganos tendinosos de Golgi.** Se encuentran en el punto de inserción de las fibras musculares con su tendón. Detectan la fuerza de la contracción muscular ejercida por los músculos de la respiración.
- c. **Propioceptores articulares.** Captan los movimientos torácicos inducidos por la respiración.

La integración de la información captada por los mecanorreceptores, vehiculada a través del nervio frénico, es compleja y se realiza tanto a nivel del segmento correspondiente de la médula espinal como del regulador central de la respiración. Están implicados en diversas funciones, como la coordinación de la contracción de los músculos respiratorios, la profundidad y evolución temporal del ciclo inspiración-espiración, en la terminación de la apnea voluntaria o en la aparición de disnea ante situaciones desfavorables para la función de los músculos respiratorios.

Otros receptores

- a. **Receptores de la vía aérea superior.** Se encuentran en la nariz, la faringe y la laringe, recogen impulsos químicos y mecánicos e intervienen en diversas respuestas de la ventilación, entre otras, el cese de la misma al sumergir la cara en agua fría (“reflejo de buceo”), la aparición de una inspiración corta y potente como respuesta al estímulo de los receptores nasales que favorece el arrastre de partículas hacia la faringe para ser deglutidas o expectoradas, la tos, el estornudo, el mantenimiento de la actividad de los músculos dilatadores de la vía aérea superior que evitan su cierre, el cambio de la respiración vía nasal a la oronasal durante el ejercicio, o el cese de la respiración acompañado del cierre laríngeo durante la deglución.
- b. **Barorreceptores arteriales.** La estimulación de los barorreceptores arteriales aórticos y carotídeos por cambios en la presión arterial incrementan o disminuyen la ventilación, si la presión arterial baja o se eleva, respectivamente.
- c. **Receptores del dolor y la temperatura.** La percepción de dolor o el incremento de la temperatura pueden determinar incrementos de la ventilación.

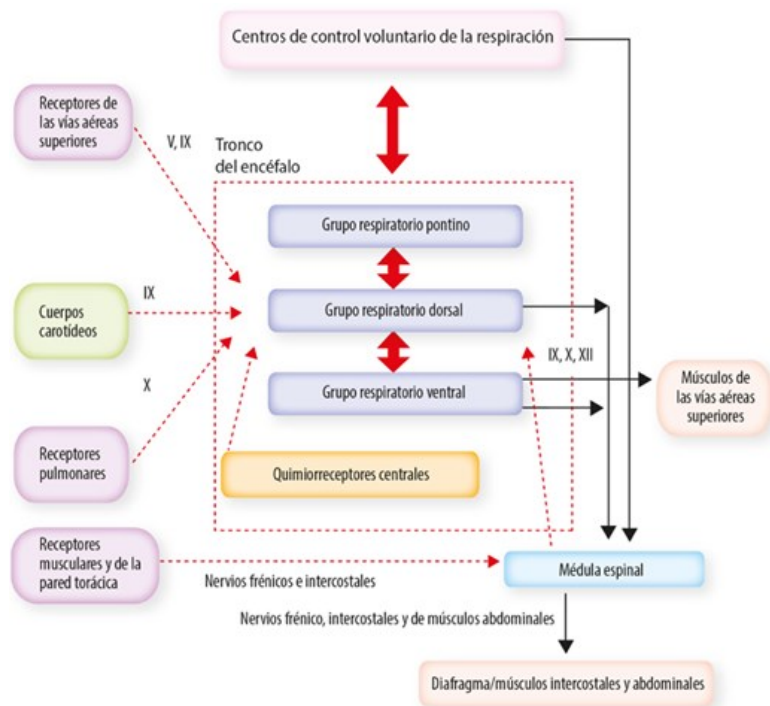
SISTEMA DE REGULACIÓN CENTRAL DE LA RESPIRACIÓN

Diversas estructuras del sistema nervioso central, que forman grupos neuronales interconectados de forma compleja, están implicadas en la regulación de la respiración a través de la integración de la información transmitida desde los receptores ya comentados, y de la génesis de una actividad rítmica que mantiene los movimientos respiratorios periódicos desde el nacimiento hasta la muerte. Hay algunas estructuras en el tronco cerebral que son reguladoras de la respiración involuntaria y otras corticales y subcorticales implicadas en su regulación voluntaria (figura 53-4).

FIGURA 53-4

Esquema general de las principales vías aferentes (flechas discontinuas), interconexiones del sistema de regulación central (flechas dobles) y vías

eferentes (flechas sólidas) implicadas en la regulación de la ventilación. (V, nervio trigémino; IX, nervio glosofaríngeo; X, nervio vago; XII, nervio hipogloso.)



Fuente: Jesús A. Fernández-Tresguerres, Victoria Cachofeiro, Daniel P. Cardinalli, Eva Delpón Enrique Rey Díaz-Rubio, Eduardo Escrich Escriche, Vicente Lahera Juliá, Francisco Mora Teruel, Marta Romano Pardo. Fisiología humana, 5e Copyright © McGraw Hill Education. Todos los derechos reservados.

CONTROLADORES DEL TRONCO CEREBRAL

Centros bulbares

Cuando en experimentación animal se secciona el sistema nervioso central a nivel de la unión bulboprotuberencial, aún se observan movimientos respiratorios, lo que demuestra que la ritmicidad respiratoria se origina en el bulbo raquídeo.

Los centros bulbares se sitúan de forma bilateral en la formación reticular bulbar, y se distinguen dos grupos neuronales: el grupo respiratorio dorsal (GRD) y el grupo respiratorio ventral (GRV), ampliamente interconectados entre sí. Su proximidad al tracto solitario, importante vía de conducción hacia el sistema nervioso central de (entre otros) los impulsos desde los receptores de las vías aéreas, pulmones y quimiorreceptores arteriales a través de los pares craneales V, IX y X, confiere al GRD un papel relevante en la integración de esta información. Además, las neuronas del GRD muestran una actividad rítmica casi exclusivamente inspiratoria.

El GRV contiene neuronas inspiratorias y espiratorias que se distribuyen junto al núcleo ambiguo hasta las proximidades de los límites bulboespinal y bulboprotuberencial. No recibe impulsos desde los receptores periféricos ni centrales, pero sí desde neuronas del GRD.

Los axones de los GRD Y GRV inervan los músculos respiratorios a través de la conexión en la médula espinal con las motoneuronas contralaterales de los nervios frénicos, intercostales inspiratorios y espiratorios y de la musculatura abdominal. Asimismo, se proyectan a través de los pares craneales IX, X y XII hasta los músculos de la vía aérea superior.

Se desconoce el mecanismo exacto del origen celular de la ritmicidad respiratoria generada en los centros bulbares. A diferencia del corazón, no existe un único grupo neuronal con actividad rítmica de marcapasos. En el sistema respiratorio se considera que la ritmicidad sería el producto de la interacción de distintos grupos neuronales con actividad rítmica, que se agrupan especialmente en una zona específica del GRV cercana al núcleo retrofacial conocida como complejo pre-Bötzinger. Estas interrelaciones vienen vehiculadas por diferentes neurotransmisores que pueden ser excitatorios, como el glutamato, o inhibitorios como el ácido γ -aminobutírico (GABA) o la glicina.

Aunque desde el punto de vista del flujo aéreo la respiración es un fenómeno con dos fases, inspiración y espiración, al considerar la actividad neuronal se distinguen tres, en las que están implicados diversos tipos de neuronas con diferentes momentos de descarga a lo largo del ciclo respiratorio: inspiración, postinspiración y espiración tardía:

1. **Fase inspiratoria.** El impulso nervioso transmitido a los músculos inspiratorios, incluyendo los músculos dilatadores de la faringe, no es una descarga instantánea, sino que se inicia de forma súbita, crece después en forma de “rampa” y termina también de forma repentina por inhibición de las neuronas inspiratorias al llegar a un determinado valor umbral.
2. **Fase de postinspiración o fase 1 espiratoria.** El final de la inspiración se sigue del inicio de la espiración en el que tiene lugar otro brote de actividad de las neuronas inspiratorias. Esta actividad no determina la prolongación de la inspiración, sino la ralentización de la espiración durante su primera parte, al determinar en gran parte la duración de la misma.
3. **Fase espiratoria 2 o espiración tardía.** Cesa la actividad de las neuronas inspiratorias como resultado de la acción inhibitoria de otros grupos neuronales. Al finalizar esta fase, el cese de esta inhibición de las neuronas inspiratorias determinará la puesta en marcha de una nueva inspiración, de modo que el ciclo se repite una y otra vez.

Los cambios en la frecuencia de las descargas de los distintos grupos neuronales implicados en las tres fases, así como en el momento en el que se activa el siguiente grupo neuronal implicado en la ritmicidad respiratoria, conducen a un gran número de patrones respiratorios diferentes. Por ejemplo, en la fase inspiratoria, la descarga inspiratoria en “rampa” puede cambiar tanto en la velocidad de su incremento como en el punto de cese del mismo. Una descarga más rápida determinará un llenado pulmonar más rápido y el cese temprano de la descarga tendrá el resultado de una inspiración más corta y un incremento de la frecuencia respiratoria. En la fase espiratoria tardía, durante la respiración tranquila en supino, las neuronas espiratorias apenas muestran actividad y la exhalación es pasiva, de forma secundaria a la relajación de la pared torácica, mientras que durante el ejercicio intenso muestran una elevada actividad y la espiración es principalmente activa.

Centros de la protuberancia

Son los centros neumotáxico y apnéustico, que con frecuencia se agrupan bajo el nombre de grupo respiratorio pontino.

El **centro neumotáxico** está situado en la parte superior de la protuberancia. Es importante en el desarrollo temporal de la respiración al influir en el cese de la fase inspiratoria y determinar así cambios en el volumen inspirado y en la frecuencia respiratoria. Actuaría así a modo de regulación fina de la actividad respiratoria generada en los centros bulbares. Este mecanismo ha sido implicado en la respuesta a diversos estímulos, transmitidos desde los receptores, como la hipercapnia, la hipoxia y la distensión pulmonar. También recibe múltiples conexiones desde el córtex, el hipotálamo y el tracto solitario, lo que sugiere que también coordina los efectos sobre la respiración de múltiples impulsos corticales, de los órganos de los sentidos, como la respuesta a la temperatura o al dolor, y de impulsos viscerales o cardiovasculares. A pesar de todo ello, en ausencia del centro neumotáxico, persiste una actividad rítmica respiratoria cercana a la normalidad.

El **centro apnéustico** se ubica en la porción inferior de la protuberancia. Recibe su nombre del hecho de que su inactivación conduce a una respiración apnéustica, caracterizada por un marcado incremento del tiempo inspiratorio y disminución de la fase espiratoria. Algunos autores sugieren que controla en parte la actividad del centro neumotáxico.

CONTROLADORES CORTICALES Y SUBCORTICALES

Hasta ahora se ha considerado la regulación involuntaria de la respiración; sin embargo, ésta es la única función vital que incorpora una regulación voluntaria. Ese hecho permite incrementar la ventilación o interrumpir la misma dentro de ciertos límites, establecidos por los mecanismos de regulación del tronco cerebral. Asimismo, múltiples actividades como el habla, la risa, la defecación o el vómito, implican alteraciones del patrón respiratorio en reposo, que debe coordinarse con otras respuestas motoras originadas también en estructuras supraprotuberenciales. Durante algunas de estas actividades, la regulación voluntaria prevalece por encima de los estímulos sobre el tronco cerebral de los impulsos de los receptores centrales y periféricos; por ejemplo, durante el habla se ha constatado una menor respuesta al incremento de CO₂. Diferentes estados emocionales también influyen en la respiración, en especial las emociones negativas, como la angustia o el miedo, que incrementan la frecuencia respiratoria.

Las estructuras implicadas en estas respuestas incluyen la corteza cerebral y otras zonas como el sistema límbico y el hipotálamo. Sus efectos están determinados por su acción sobre los centros de regulación automática en el tronco cerebral o, sorteándolos, directamente sobre las motoneuronas

espinales que inervan los músculos respiratorios (figura 53-4).

DISNEA

La respiración por lo regular tiene lugar sin que el individuo **cobre** conciencia de ella; sin embargo, también es posible que el individuo esté al tanto de sus características y del esfuerzo que supone efectuarla. La sensación de realizar un esfuerzo excesivo para mantener la respiración, de forma que ésta deja de ser cómoda, se conoce como disnea.

La disnea puede aparecer como respuesta a incrementos de la respiración en personas sanas, como ocurre durante el ejercicio, o constituir un síntoma revelador de enfermedad respiratoria o cardíaca. En general, cualquier factor que tienda a incrementar el impulso respiratorio, tiene la capacidad de determinar su aparición. Así, en ocasiones aparece como secundaria a alteraciones de los gases sanguíneos, la hipoxia y la hipercapnia, o por estimulación de los mecanorreceptores de la vía aérea superior, los pulmones o la pared torácica. Además de estos estímulos, los centros de la regulación voluntaria de la respiración también reciben información de la actividad de los centros bulbares y protuberenciales que contribuyen también al hecho de tener conciencia de la respiración y al desarrollo de disnea.

Algunos factores psicológicos también influyen sobre la aparición de disnea y su intensidad. Existe una elevada variabilidad interindividual en la respuesta frente a estímulos similares en sujetos sanos. También se han descrito pacientes asmáticos de especial gravedad porque los episodios de obstrucción bronquial que caracterizan la enfermedad no les desencadenan sensación de disnea, lo que retrasa su tratamiento.

La medición de la intensidad de la disnea resulta de gran interés práctico en el manejo de las enfermedades cardiorrespiratorias, y se han descrito diversos métodos relacionados. En la **figura 53-5** se describen dos sistemas muy usados y que han probado una buena reproducibilidad.

FIGURA 53-5

Sistemas de cuantificación de la disnea. **A)** Escala analógica visual: se solicita al sujeto que cuantifique su sensación de dificultad respiratoria marcando un punto a lo largo de una línea, habitualmente de 10 cm, cuyos extremos corresponden a máxima y nula disnea. **B)** Escala de Borg modificada: se solicita que responda a la pregunta en una escala numerada.

● Máxima dificultad

0	Sin disnea
0.5	Muy ligera, casi nula
1	Muy ligera
2	Ligera
3	Moderada
4	En ocasiones grave
5	Grave
6	
7	Muy grave
8	
9	Muy grave, casi máxima
10	Máxima

● Sin dificultad respiratoria

A

B

Fuente: Jesús A. Fernández-Tresgüerras, Victoria Cadóffero, Daniel R. Cardinale, Eva Delpón Enrique Rey Díaz-Rubio, Eduardo Eskinch Eskinch, Vicente Lahera Juliá, Francisco Mora Teruel, María Romano Perdo; Fisiología humana, Se Copyright © McGraw Hill Education. Todos los derechos reservados.

REGULACIÓN DE LA VENTILACIÓN DURANTE EL SUEÑO

Los mecanismos de regulación de la ventilación considerados hasta ahora sufren notables cambios durante un tercio de la vida de una persona mientras duerme. Estos cambios son secundarios a diversos mecanismos que tienen lugar con la transición de la vigilia al sueño:

- Descenso del estímulo a la ventilación relacionado con la vigilia.** Las neuronas respiratorias del sistema nervioso central y las motoneuronas respiratorias se encuentran estimuladas durante la vigilia por la formación reticular, las estructuras implicadas en la regulación voluntaria de la respiración y por la acción de neuronas del tronco cerebral ricas en serotonina y noradrenalina. Tales estímulos disminuyen durante el sueño, por lo que éste tiene una acción depresora de la respiración; por el contrario, despertar por cualquier causa determina un incremento de la ventilación.
- Cambios en la respuesta a estímulos químicos y mecánicos.** Tanto la respuesta a la hipoxia como —especialmente— a la hipercapnia se encuentran reducidas durante el sueño. Ello produce cambios sostenidos en los valores de los gases sanguíneos que comportarían en vigilia la puesta en marcha de mecanismos compensadores. Asimismo, los cambios en los gases quizá sean acusados sin inducir el despertar: los sujetos normales pueden seguir durmiendo con valores de $\text{PaO}_2 < 55 \text{ mmHg}$ (7.32 kPa), que en vigilia desencadenarían una sensación de disnea intensa. Debido a causas no establecidas, el descenso de la respuesta a la hipoxia y a la hipercapnia parece ser más acusado en el hombre que en la mujer. El descenso en la respuesta de los centros respiratorios también incluye otros estímulos, como los provenientes de los receptores de estiramiento e irritativos pulmonares, los mecanorreceptores musculares y de la pared torácica o de receptores de la vía aérea superior. Esto explica, por ejemplo, que estímulos mecánicos o químicos en la laringe o en el árbol traqueobronquial causantes de tos durante la vigilia, no desencadenen el reflejo tusígeno durante el sueño.

El efecto combinado de la pérdida del estímulo ventilatorio relacionado con la vigilia y la menor sensibilidad al CO_2 , determina cambios en la

relación ventilación- CO_2 (figura 53-6). La aparición durante el sueño de un valor de CO_2 en el que cesa la actividad respiratoria (umbral de apnea) explica la relativa frecuencia de episodios conocidos como apneas centrales, en los que cesan los movimientos respiratorios hasta que el incremento de la PaCO_2 y la disminución de la PaO_2 subsiguientes reanudan de nuevo la respiración. Estas apneas centrales pueden ser muy frecuentes en pacientes con insuficiencia cardíaca o en sujetos sanos a grandes alturas (véase capítulo 56). Cabe resaltar que el umbral de apnea durante la vigilia sólo se alcanza con valores de extrema hipocapnia, mientras que durante el sueño se presenta con valores de PaCO_2 cercanos a los habituales en vigilia.

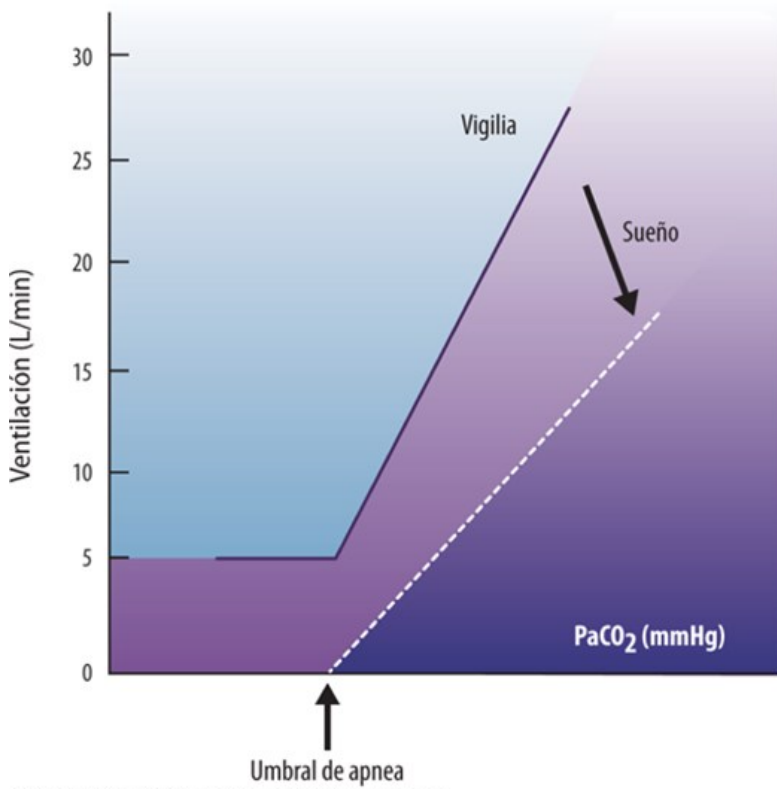
- c. **Cambios en la actividad muscular.** El paso de la vigilia al sueño se acompaña de un descenso del tono muscular, mismo que se hace muy evidente durante el sueño REM (del inglés *rapid eye movements*) (véase más adelante) al alcanzar fases de atonía generalizada en las que sólo se respeta la actividad del diafragma y la musculatura ocular. El respeto de la actividad diafragmática, sobre la que recaerá enteramente la actividad respiratoria en esta fase, se debe a su escasez en husos musculares, estructuras implicadas en la inhibición de la actividad muscular. Por este motivo, los pacientes con enfermedades que afectan al diafragma pueden presentar un descenso especialmente grave de la ventilación durante esta fase del sueño.

Otra consecuencia derivada del descenso de la actividad muscular es el incremento de la resistencia al flujo aéreo, debido a la hipotonía relativa de los músculos dilatadores de la vía aérea superior, encargados de mantenerla abierta al oponerse a la presión negativa creada en el interior de la misma en cada inspiración por la contracción del diafragma. Esta hipotonía a menudo conduce a la vibración de las estructuras faríngeas durante la inspiración, dando lugar a los ronquidos, presentes en 25% de la población durante el sueño. En algunas personas, la actividad inspiratoria de los músculos de la vía aérea superior no consigue evitar su cierre, habitualmente en la orofaringe; si estos cierres, conocidos como apneas obstructivas, se repiten con frecuencia, constituyen el llamado “síndrome de apnea obstructiva del sueño”, en el que pueden ocurrir cientos de cierres de la vía aérea superior cada noche, en ocasiones de más de un minuto de duración.

Las consecuencias más importantes de estos cambios en la regulación de la ventilación durante el sueño se detallan en el cuadro 53-2. Cabe recordar que el sueño no es un estado homogéneo, sino que se distinguen dos fases distintas, no REM y REM, en función de la ausencia o presencia de movimientos oculares rápidos, respectivamente. En el adulto sano, las fases no REM se van alternando de forma cíclica alrededor de cada 90 a 120 minutos con los periodos de sueño REM, que duran alrededor de 15 minutos.

FIGURA 53-6

Durante la vigilia (línea sólida), por debajo del valor umbral de CO_2 que determina el rápido incremento de la ventilación, la cual se mantiene insensible a los cambios de CO_2 y estable bajo el estímulo vinculado a la vigilia. La pérdida de este estímulo durante el sueño y la disminución de la sensibilidad al CO_2 producen una disminución en la pendiente de la recta y la aparición de un valor de CO_2 , el umbral de apnea, en el que se detiene la respiración.



Fuente: Jesús A. Fernández-Tresguerres, Victoria Cachofero, Daniel P. Cardinali, Eva Delpón Enrique Rey Díaz-Rubio, Eduardo Esorich Esoriche, Vicente Lahera Juliá, Francisco Mora Teniel, Marta Romano Pardo: Fisiología humana, 5e Copyright © McGraw Hill Education. Todos los derechos reservados.

Cuadro 53-2

Efectos del sueño sobre la respiración.

	Sueño no REM	Sueño REM
Ventilación alveolar	↓ 1-2 litros/min (descenso del volumen corriente y de la frecuencia respiratoria)	Variable (periodos de respiración irregular)
PaCO ₂	↑ 2-8 mmHg	Variable
PaO ₂	↓ 4-8 mmHg	Variable
Contracción diafragmática	Sin cambios	Sin cambios
Contracción intercostal	↑	↓
Contracción de músculos de las vías aéreas superiores	↓	↓ ↓
Respuesta a la hipercapnia	↓	↓ ↓
Respuesta a la hipoxemia	↓	↓ ↓
Respuesta a estímulos de receptores pulmonares y de músculos respiratorios	↓	↓ ↓

(100 mmHg = 13.3 kPa).

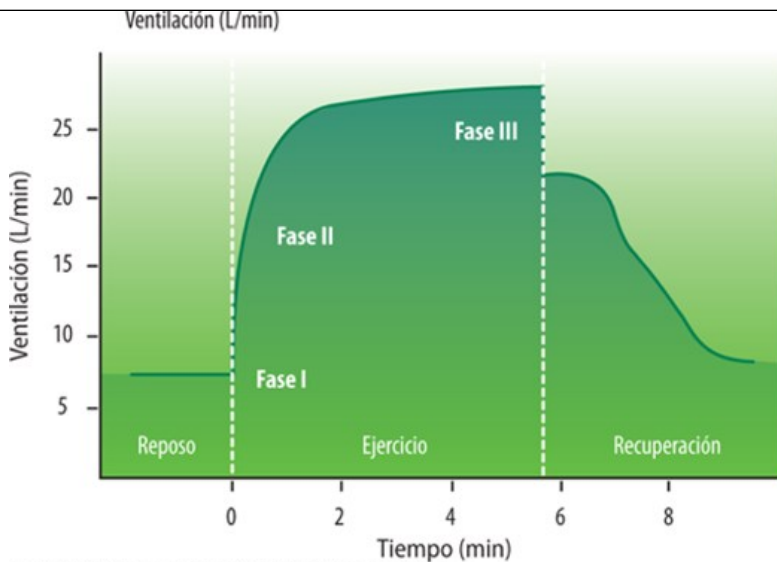
REGULACIÓN DE LA VENTILACIÓN EN DOS SITUACIONES LÍMITE: EJERCICIO Y APNEA VOLUNTARIA

Ejercicio

Durante el ejercicio, el consumo de O₂ y la producción de CO₂ se pueden incrementar hasta 20 veces sus valores basales. A pesar de ello, el sistema de regulación de la respiración es capaz de aumentar en gran medida la ventilación, de forma que mantiene los valores de PaO₂, PaCO₂ y pH sanguíneos prácticamente normales. Sin este aumento de la ventilación, el ejercicio sería peligroso y potencialmente mortal. Hay varias fases en este incremento de la ventilación (figura 53-7):

FIGURA 53-7

Fases de la ventilación durante el ejercicio moderado.



Fuente: Jesús A. Fernández-Tresgüerras, Victoria Cachofeira, Daniel R. Cardinale, Eva Delbón Enrique Rey Díaz-Rubio, Eduardo Escrich Escrich, Vicente Lahera Juliá, Francisco Mora Teruel, Marta Romano Perdo: Fisiología humana, 5e Copyright © McGraw Hill Education. Todos los derechos reservados.

Fase 1. Consiste en un aumento brusco e inmediato de la ventilación al inicio del ejercicio, o incluso puede tener lugar antes del mismo si el sujeto es capaz de predecirlo. Ocurre antes de cualquier cambio detectable de los gases sanguíneos, por lo que es poco probable que el sistema de quimiorreceptores esté involucrado en su aparición, como demuestra la persistencia de esta fase en sujetos en quienes se han resecado los cuerpos carotídeos. Parece que responde de forma independiente a estímulos provenientes de receptores musculotendinosos y articulares de los grupos musculares implicados en el ejercicio y a estímulos nerviosos centrales, quizá generados en la corteza motora y en el hipotálamo.

Fase 2. Comienza entre 15 y 30 segundos después de iniciado el ejercicio, y consiste en un incremento más lento de la ventilación, que coincide con la aparición de alteraciones de los gases sanguíneos en la sangre venosa mixta resultantes de la mayor extracción de O_2 y producción de CO_2 por parte de los músculos.

Fase 3. La ventilación alcanza un estado estacionario, por lo común con una frecuencia y volumen corriente constantes, en el que se equilibra con los cambios metabólicos inducidos por el ejercicio y mantiene valores de PaO_2 , $PaCO_2$ y pH similares a los valores en reposo.

En la aparición de las fases 2 y 3 intervienen estímulos aferentes provenientes de los músculos y articulaciones y de los cuerpos carotídeos. También se han implicado en la respuesta ventilatoria otros estímulos como la hiperpotasemia, que se presenta durante el ejercicio, el incremento de la temperatura corporal y el de las catecolaminas circulantes.

En casos de ejercicio suave o moderado, estas fases se siguen —al finalizar el mismo— de un descenso brusco de la ventilación, aunque menor que el incremento experimentado durante la fase 1, probablemente secundario al cese de los estímulos nerviosos centrales y de los grupos musculares implicados. A continuación tiene lugar una disminución progresiva hasta los niveles ventilatorios de reposo.

En casos de ejercicio más intenso, la fase 3 es seguida de una fase 4 que se inicia al alcanzarse el umbral anaeróbico, en el que se incrementa de forma progresiva la cantidad de ácido láctico en la sangre arterial, producto del metabolismo anaerobio. Este aumento del ácido láctico produce un incremento exponencial de la ventilación, mediado por los quimiorreceptores periféricos, que conduce a un descenso de la $PaCO_2$. Frente a la desviación de 1–3 mmHg (0.13–0.4 kPa) en la $PaCO_2$ durante la fase 3 respecto de los valores basales, en esta fase la hipocapnia puede alcanzar 10 mmHg (1.33 kPa) por debajo de los mismos.

Apnea voluntaria

Una persona puede permanecer en apnea de forma voluntaria; sin embargo, tras un breve periodo de duración variable, sentirá la necesidad imperiosa de reiniciar la ventilación, se producen movimientos involuntarios de los músculos respiratorios y se reanuda la respiración. Hay varios factores que determinan el tiempo que alguien puede permanecer en apnea:

- La disminución de la PaO_2 . Su importancia se pone de manifiesto por el hecho de que una persona puede incrementar de manera notable el

tiempo en apnea mediante aumentar el valor de la PaO₂ inicial inhalando aire enriquecido en O₂.

- b. El incremento de la PaCO₂. Respirando aire ambiente, la apnea finaliza al llegar a valores de PaCO₂ cercanos a 50 mmHg. Los sujetos con menor sensibilidad a los cambios en los gases sanguíneos son capaces de mantener apneas voluntarias prolongadas, de hecho, se han registrado duraciones superiores a los 12 minutos en deportistas tras una hiperoxigenación.
- c. El volumen pulmonar. La apnea voluntaria es más larga cuanto mayor es el volumen pulmonar inicial. Al margen del incremento en las reservas de **oxígeno** que implica, también se ven involucrados los receptores de la pared torácica, diafragma y parénquima pulmonar que recogen información sobre el volumen pulmonar. Esta información hace muy incómoda la prolongación de la apnea, como lo demuestra el hecho de que la exhalación al final de ésta se acompaña de una sensación de bienestar sin que medien cambios en los gases sanguíneos, y también por la observación de que la apnea puede alargarse mediante el bloqueo de los nervios que transmiten los impulsos de estos receptores.

REGULACIÓN HORMONAL DE LA RESPIRACIÓN

Diversas sustancias hormonales influyen sobre la respiración a través de distintos mecanismos; pueden actuar en forma directa sobre los receptores centrales o periféricos o actuar de forma indirecta sobre la respiración al alterar el metabolismo basal. En ocasiones también determinan cambios en la colapsabilidad de la vía aérea superior durante el sueño. La **progesterona** y las hormonas tiroideas son las de efectos más conocidos sobre la respiración.

La **progesterona** tiene un efecto estimulante de la respiración, quizá a través de un incremento de la sensibilidad al CO₂ de los quimiorreceptores centrales y periféricos. Esto explica la hiperventilación y el descenso de la PaCO₂ observados en la mujer durante el embarazo, así como de manera cíclica durante la fase lútea del ciclo menstrual, situaciones en las que aumentan los niveles sanguíneos de esta hormona. También tiene un efecto estabilizador de la vía aérea superior que ayuda a mantenerla abierta durante el sueño.

El efecto de las hormonas tiroideas sobre la respiración se observa de forma clara en las enfermedades tiroideas que implican su producción excesiva o deficitaria. En los pacientes hipotiroideos se produce hipoventilación, secundaria a una disminución del metabolismo basal que se acompaña de descensos en las respuestas a la hipoxia y a la hipercapnia. La situación contraria, con hiperventilación secundaria al incremento del metabolismo y de las respuestas a las alteraciones de los gases sanguíneos, se observa en el hipertiroidismo.

MEDICAMENTOS Y REGULACIÓN DE LA RESPIRACIÓN

Varios grupos de medicamentos tienen efecto depresor selectivo de la ventilación, entre los más relevantes se encuentran los anestésicos inhalados, los opiáceos (que actúan directamente sobre receptores opioides presentes en los centros respiratorios) y las benzodiazepinas (que ejercen su acción uniéndose a los receptores del ácido gamma-aminobutírico, GABA, también en los centros respiratorios). Tales fármacos producen una disminución de las respuestas a la hipoxia y a la hipercapnia. Si ocurre sobredosificación pueden condicionar una situación de extrema gravedad con cese total de la ventilación y muerte del sujeto si no recibe atención inmediata mediante la administración de los antagonistas **naloxona**, en el caso de los opiáceos, o **flumazenil** en el de las benzodiazepinas. El alcohol tiene un efecto depresor de la respiración similar. En pacientes tratados con analgésicos opioides, con frecuencia se observan alteraciones del ritmo respiratorio durante el sueño, con periodos de cese de la respiración o apnea.

A la inversa, existen fármacos que incrementan la respiración, como el doxapram, que estimula primero los cuerpos carotídeos y después los quimiorreceptores centrales, o la **almitrina**, que actúa sólo estimulando los cuerpos carotídeos en los casos con hipoxia concomitante. Lamentablemente, los medicamentos estimulantes son mucho menos potentes que los depresores, y tienen una limitada función en la práctica.

REFERENCIAS

Altose MD, Kawakami Y. *Control of breathing in health and disease*. New York, Marcel Dekker. 1999.

Chowdhuri S, Badr S. Control of ventilation in health and disease. *Chest* 151: 917–929. 2017. [PubMed: 28007622]

Horner RL. Respiratory physiology: central neural control of respiratory neurons and motoneurons during sleep. En: *Principles and practice of sleep*

Downloaded 2021-5-29 4:46 P Your IP is 132.174.250.76

CAPÍTULO 53: Regulación de la ventilación pulmonar, Gabriel Sampol Rubio

©2021 McGraw Hill. All Rights Reserved. [Terms of Use](#) • [Privacy Policy](#) • [Notice](#) • [Accessibility](#)

medicine, 5th ed. Kryger MH, Roth T, Dement WC (eds), St. Louis Elsevier Saunders, 201: 237–249. 2010.

Nishino T. Dyspnoea underlying mechanisms and treatment. *Br J Anesth.* 106: 463–474. 2011.

Richter DW, Smith JC Respiratory rhythm generation in vivo. *Physiol.* 29:58–71. 2014.

Saareanta T, Polo O. Hormones and breathing. *Chest* 122:2165–2182. 2002. [[PubMed: 12475861](#)]

von Euler C. Neural organization and rhythm generation. En: Crystal RG et al. (eds), *The Lung: Scientific foundations*, 2nd ed. New York, Raven Press. 1997.

West JB: Fisiología respiratoria: fundamentos, 10^a edición. Lippincot Williams & Wilkins eds. 2016.
