

## Control de la respiración

F. García Ríó

Servicio de Neumología. Hospital Universitario La Paz. Madrid. España.

### Introducción

De forma muy esquemática, se puede considerar que el sistema regulador de la respiración está dividido en elementos de control y elementos controlados. Una red neuronal localizada en el bulbo raquídeo proporciona un patrón de respiración ideal (valor de referencia) a las neuronas promotoras bulbospinales, que estimulan a los músculos respiratorios para ventilar a los pulmones y producir cambios en el pH, la presión arterial de oxígeno y el aporte tisular de oxígeno (variables controladas). Las variaciones en el pH y en los gases sanguíneos actúan sobre los quimiorreceptores centrales y periféricos, desde los que se envían señales a las neuronas bulbares<sup>1</sup>. Cuando hay diferencias entre los valores de referencia y los valores reales, se modifica la actividad de las neuronas bulbospinales y se producen los cambios apropiados en la ventilación. Diversos mecanorreceptores localizados en los músculos respiratorios y en los pulmones miden las fuerzas de desplazamiento producidas por las neuronas respiratorias y, en consecuencia, modifican el patrón y nivel de su descarga<sup>2,3</sup>.

Desde hace décadas se han descrito diversos procedimientos para valorar el comportamiento de este sistema. El registro del patrón respiratorio proporciona información acerca de la intensidad del impulso inspiratorio central, mediante el flujo medio inspiratorio, y la duración de los distintos componentes del ciclo respiratorio<sup>2</sup>. No obstante, el impulso inspiratorio central puede estimarse de forma más precisa a partir de la presión de oclusión en boca a los 100 ms del inicio de la inspiración ( $P_{0,1}$ ). Este parámetro representa la fuerza generada por la contracción isométrica de los músculos inspiratorios y, por tanto, se suponía que era relativamente independiente de las propiedades mecánicas del sistema respiratorio<sup>4,5</sup>. Por otra parte, la quimiosensibilidad periférica puede valorarse mediante pruebas de estimulación hipóxica o supresión hiperóxica<sup>2</sup>, mientras que la sensibilidad de los quimiorreceptores centrales al anhídrido carbónico ( $CO_2$ ) se estudia empleando pruebas de estimulación hipercápnica<sup>2</sup>. La descripción detenida de cada uno de estos procedimientos, de sus características técnicas y de los aspectos relacionados con su interpretación sobrepasa las posibilidades de este capítulo.

Pese a que la mayoría de los procedimientos empleados para el estudio del control de la respiración se desarrolló hace varias décadas, el interés clínico que ofrecen estas exploraciones ha ido creciendo a lo largo de los últimos años. Los campos en los que el estudio de la regulación de la respiración ofrece más perspectivas inmediatas se resumen a continuación.

### Acontecimientos fisiológicos

#### *Envejecimiento*

Al igual que sucede con la mecánica ventilatoria y el intercambio de gases, la edad parece inducir un conjunto de cambios en el sistema que regula la respiración. Aunque existen resultados discordantes, la mayoría de los estudios previos coincide en describir un patrón respiratorio característico del anciano en el que se aprecia una reducción del tiempo inspiratorio, con un aumento de la frecuencia y del flujo inspiratorio medio<sup>6,7</sup>. Por otra parte, la sensibilidad de los quimiorreceptores centrales y periféricos se reduce con la edad<sup>8-12</sup>. Recientemente, se ha comprobado que los cambios inducidos por la vejez en el sistema regulador de la respiración son progresivos y afectan de forma más acusada a la sensibilidad a la hipoxia<sup>13</sup>.

#### *Sueño*

Al inicio del sueño, las influencias conductuales y cognitivas en el control de la respiración se eliminan en gran parte. La ventilación y las respuestas ventilatorias a estímulos exógenos, y probablemente endógenos, tales como la hipoxia o la hipercapnia, son generalmente reducidas<sup>14</sup>. Además, el aumento de la resistencia de la vía respiratoria ocurre típicamente al inicio del sueño debido a la hipotonía relativa de los músculos dilatadores de la vía respiratoria superior<sup>15</sup>. La compensación ventilatoria a ambos estímulos y la resistencia intrínseca a la respiración también están llamativamente reducidas durante la fase de movimientos oculares rápidos (REM) del sueño. Esto supone que la mayoría de las alteraciones ventilatorias durante el sueño son más acusadas durante la fase REM<sup>16</sup>.

La hipoventilación durante el sueño de onda lenta es producto de la disminución del volumen corriente y del cociente respiratorio, y se manifiesta por un incremento de 2 a 7 mmHg de la presión arterial de  $CO_2$  ( $PaCO_2$ ) y por una caída recíproca de la presión arterial de oxígeno.

Correspondencia: Dr. F. García Ríó.  
Alfredo Marqueríe, 11 izqda., 1.º A. 28034 Madrid. España.  
Correo electrónico: fgr01m@jazzfree.com

no. Después del inicio del sueño ocurre un patrón periódico de respiración, comúnmente en las etapas 1 y 2 del sueño no REM. El patrón respiratorio es notablemente más regular en los estadios 3 y 4<sup>17</sup>. Otro cambio muy relacionado con el estado de sueño es la marcada reducción del tono del músculo esquelético durante el sueño REM, sin que haya cambios en el diafragma y en los músculos oculares.

Durante la fase de sueño REM, el patrón respiratorio es muy irregular y se caracteriza por repentinos cambios en la amplitud y la frecuencia respiratorias, que están asociados con los movimientos oculares rápidos. La ventilación durante la fase REM se mantiene primordialmente por la contracción diafragmática. Por tanto, cualquier deterioro respiratorio en el que la disfunción diafragmática sea prominente puede causar una hipoventilación nocturna grave, especialmente durante el sueño REM.

### *Embarazo*

Desde principios de siglo se ha observado que las mujeres hiperventilan durante la gestación. Este fenómeno se ha atribuido a la progesterona, aun cuando en el campo de la experimentación animal existe una gran variedad interespecie<sup>18-22</sup>. Se ha descrito que las gestantes experimentan un incremento del impulso inspiratorio central y de la sensibilidad a la hipercapnia y a la hipoxia<sup>23-27</sup>. Se ha comprobado que el incremento del impulso inspiratorio central es el causante del mayor volumen corriente y, en consecuencia, de la hiperventilación del embarazo<sup>28</sup>. Durante los 3 trimestres de la gestación se ha establecido una relación directamente proporcional entre el impulso inspiratorio central y la respuesta de los quimiorreceptores centrales y periféricos con las concentraciones séricas de progesterona y estradiol<sup>28</sup>.

Un aspecto de particular interés es la disnea fisiológica experimentada por algunas gestantes, que no parece atribuible a alteraciones de la mecánica respiratoria ni de la capacidad de transferencia gaseosa. Puesto que las gestantes con disnea muestran una mayor sensibilidad de los quimiorreceptores centrales y periféricos, así como un impulso inspiratorio central superior al de las mujeres embarazadas sin disnea, se ha propuesto que la percepción de este síntoma podría deberse a una ventilación excesiva para sus demandas metabólicas<sup>28</sup>.

### *Ciclo menstrual*

Las modificaciones hormonales desarrolladas a lo largo del ciclo menstrual también parecen tener cierta repercusión sobre el sistema regulador de la respiración. Aunque existen estudios contradictorios, parece probable que durante la fase lútea se produzca un ligero incremento de la sensibilidad a la hipoxia y a la hipercapnia, sin cambios en el umbral de respuesta al CO<sub>2</sub><sup>29-32</sup>. Munakata et al<sup>31</sup> señalan que estas alteraciones resultan más acentuadas en enfermas con asma y conjeturan que podrían tener alguna relación con el desarrollo de asma premenstrual.

## **Enfermedades respiratorias**

### *Enfermedad pulmonar obstructiva crónica*

Las modificaciones inducidas por la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) en el sistema de control respiratorio se han estudiado ampliamente<sup>33-44</sup>. Los pacientes con EPOC tienen un incremento del impulso inspiratorio neural que se manifiesta por un mayor flujo inspiratorio medio, presión de oclusión en boca y actividad electromiográfica diafragmática<sup>45</sup>. Parece probable que el aumento del impulso inspiratorio central, originado por un incremento de las aferencias desde los mecanorreceptores y quimiorreceptores, sea un mecanismo compensador ante el incremento de la resistencia de las vías respiratorias y la situación de desventaja mecánica en la que se sitúan los músculos respiratorios por la hiperinsuflación<sup>46</sup>. Mediante esta respuesta adaptativa, los pacientes con EPOC intentan mantener una ventilación alveolar adecuada.

Entre las distintas causas que pueden contribuir al desarrollo de hipercapnia en estos enfermos, también se encuentran algunas alteraciones del sistema regulador de la respiración. Aunque la obstrucción al flujo aéreo, la debilidad o disfunción de los músculos inspiratorios y la hipoventilación nocturna son causas reconocidas de hipercapnia, también se han implicado otras como el acortamiento reflejo del volumen corriente o del tiempo inspiratorio<sup>46</sup>. Más importancia se concede a la disminución de la quimiosensibilidad, tanto de origen adquirido (farmacológica, alcalosis, depresión hipóxica o relacionada con el sueño) como genética o familiar<sup>47</sup>. Existen múltiples evidencias que demuestran una menor quimiosensibilidad central en estos pacientes, lo que indicaría que la respuesta ventilatoria nativa al CO<sub>2</sub> puede ser un factor interindividual que contribuya al desarrollo de la hipercapnia<sup>46,47</sup>.

Otro aspecto en el que se encuentra implicado el sistema regulador de la respiración es el desarrollo de acidosis respiratoria con la administración de oxígeno. Tradicionalmente se ha atribuido esta alteración a la pérdida del estímulo hipóxico, aunque también podría deberse a un desequilibrio ventilación-perfusión con incremento del espacio muerto, por supresión de la vasoconstricción hipóxica de alvéolos mal ventilados, o a una disminución de la capacidad de transporte de CO<sub>2</sub> por la hemoglobina<sup>47</sup>.

La disminución de la disnea durante el ejercicio realizado en condiciones hiperóxicas, los cambios en el patrón respiratorio desarrollados durante las exacerbaciones de la EPOC o la depresión de la quimiosensibilidad en la agudización de la insuficiencia respiratoria crónica de estos pacientes son otros aspectos de creciente interés.

### *Asma bronquial*

Por lo general, los enfermos con asma respiran a una frecuencia normal o ligeramente elevada. Su impulso inspiratorio, medido a través de la presión de oclusión, aumenta durante las exacerbaciones, probablemente en respuesta a la carga originada por el incremento de la

resistencia al flujo aéreo<sup>47,48</sup>. Esta compensación suele resultar excelente, de modo que muchos asmáticos aumentan su ventilación alveolar durante un episodio de broncospasmo, de forma independiente al desarrollo de hipoxemia<sup>49-52</sup>.

El comportamiento del patrón respiratorio también ha mostrado claras diferencias entre la agudización asmática y el broncospasmo inducido por fármacos. En el primer caso, la hiperventilación se debe a un aumento de la frecuencia respiratoria, mientras que en el segundo se origina por un mayor volumen corriente<sup>49-54</sup>. Se conjetura que la menor reacción inflamatoria que acompaña al broncospasmo inducido podría explicar este comportamiento opuesto.

La importancia clínica del incremento del impulso inspiratorio central es reconocida desde hace décadas. La normalización o el incremento de las cifras de PaCO<sub>2</sub> durante una agudización asmática suponen una obstrucción grave al flujo aéreo, fatiga muscular e insuficiencia ventilatoria incipiente. Otro aspecto relevante es la relación entre el bloqueo de la percepción de la resistencia al flujo aéreo y el asma de riesgo vital. Se ha comprobado que estos enfermos tienen una supresión de la sensibilidad a la hipoxia<sup>55</sup>.

#### *Síndrome de apneas-hipopneas obstructivas durante el sueño*

Una alteración en el mecanismo del control de la respiración podría ser responsable del mantenimiento de las apneas nocturnas. Por ello, en los últimos años se ha generado gran cantidad de estudios respecto a este tema<sup>56-65</sup>. En definitiva, parece que en el síndrome de apneas-hipopneas obstructivas durante el sueño existe una menor sensibilidad al CO<sub>2</sub>, aunque no se ha podido establecer si es debida a la hipersomnolencia, a la hipoxemia o a un defecto primario<sup>65</sup>.

Recientemente se ha demostrado que en el síndrome de apneas obstructivas durante el sueño existe una disminución de la quimiosensibilidad periférica a la hipoxia, valorada tanto mediante estimulación hipóxica isocápnica progresiva como mediante supresión hiperóxica<sup>66</sup>. La reducción de la sensibilidad del cuerpo carotídeo parece depender en estos enfermos del equilibrio entre estimulación producida por la descarga simpática relacionada con los *arousals* y la hipoxemia nocturna originada por las apneas<sup>66,67</sup>. Estos cambios en la sensibilidad a la hipoxia podrían tener alguna relación con el desarrollo de complicaciones cardiovasculares<sup>57</sup>.

#### *Síndrome de apneas-hipopneas centrales durante el sueño con respiración periódica de Cheyne-Stokes*

El desarrollo de este síndrome resulta frecuente en pacientes con insuficiencia cardíaca grave. Se ha propuesto que un incremento de la sensibilidad central al CO<sub>2</sub> podría explicar la hipocapnia basal de los pacientes con respiración de Cheyne-Stokes. En esta situación, la elevada PaCO<sub>2</sub> que se alcanza al final de una apnea originaría una respuesta ventilatoria excesiva, que reduciría la PaCO<sub>2</sub> por debajo del umbral apneico y desencadenaría una nueva apnea. Además, la presencia de hipoxemia podría incrementar la pendiente de la respuesta ventilatoria a la hipercapnia y contribuir a una excesiva reducción de la PaCO<sub>2</sub><sup>68,69</sup>.

También se ha destacado la importancia de la reducción de la capacidad residual funcional, secundaria a la congestión pulmonar de la insuficiencia cardíaca congestiva, que reduciría el volumen de gas pulmonar<sup>69</sup>. Como resultado, el almacenamiento corporal de CO<sub>2</sub> y oxígeno disminuiría, el sistema respiratorio resultaría más inestable y, en consecuencia, se exagerarían las alteraciones de la presión arterial de oxígeno y de la PaCO<sub>2</sub> durante los cambios transitorios de la ventilación.

Una tercera hipótesis plantea que en la insuficiencia cardíaca congestiva se podría ocasionar un enlentecimiento del tiempo de tránsito circulatorio entre las membranas alveolocapilares y el cuerpo carotídeo<sup>69</sup>. Esto produciría un retraso de la información de retroalimentación desde los quimiorreceptores periféricos al bulbo raquídeo, lo cual originaría a su vez una inestabilidad de la homeostasis de los gases sanguíneos que podría llevar a respiraciones periódicas. Sin embargo, en la actualidad parece más probable que el tiempo circulatorio se relacione con la longitud del ciclo de respiración de Cheyne-Stokes más que con la presencia o ausencia de respiración periódica<sup>68</sup>.

Aun sin descartar los anteriores, el mecanismo de respiración de Cheyne-Stokes más aceptado en la actualidad propone que la congestión pulmonar producida por la insuficiencia cardíaca estimularía los receptores irritantes del parénquima pulmonar para desencadenar una hiperventilación, que reduciría la PaCO<sub>2</sub> bajo el umbral apneico durante el sueño, lo cual a su vez desencadenaría apneas centrales posthiperventilatorias<sup>68,69</sup>.

Aun sin descartar los anteriores, el mecanismo de respiración de Cheyne-Stokes más aceptado en la actualidad propone que la congestión pulmonar producida por la insuficiencia cardíaca estimularía los receptores irritantes del parénquima pulmonar para desencadenar una hiperventilación, que reduciría la PaCO<sub>2</sub> bajo el umbral apneico durante el sueño, lo cual a su vez desencadenaría apneas centrales posthiperventilatorias<sup>68,69</sup>.

#### *Enfermedades neuromusculares*

En estos trastornos suele ser frecuente la existencia de alteraciones en la regulación respiratoria, sobre todo nocturna, y la disminución de la sensibilidad al CO<sub>2</sub> y a la hipoxia. Una respiración más rápida y superficial es el hallazgo más característico en la mayoría de las enfermedades neuromusculares, sobre todo en la miastenia grave<sup>70-72</sup>. El impulso inspiratorio central también se eleva, mientras que la respuesta a la hipercapnia suele ser inferior a la de sujetos sanos<sup>72,73</sup>.

Ante la debilidad muscular originada por la miastenia grave, la respuesta inicial del sistema de control de la respiración es aumentar el impulso inspiratorio central. Sin embargo, cuando este mecanismo compensador se agota, el patrón respiratorio se deteriora<sup>70</sup>. Recientemente, también se ha demostrado que a partir de la determinación de la P<sub>0,1</sub> es posible realizar una estimación de la presión esofágica respirando a volumen corriente en enfermos neuromusculares y, por tanto, determinar el índice tensión-tiempo de los músculos respiratorios<sup>74</sup>.

#### *Obesidad*

Ante la carga mecánica que supone la obesidad simple, los centros respiratorios responden aumentando el

impulso inspiratorio central<sup>75,76</sup>. Por el contrario, los enfermos con un síndrome de hipoventilación-obesidad manifiestan una marcada depresión de la sensibilidad a la hipoxia y a la hipercapnia, acompañada de un patrón respiratorio anormal e irregular durante el sueño<sup>76</sup>. En relación con los sujetos con obesidad simple, estos enfermos tienen una mayor frecuencia respiratoria y un menor volumen corriente<sup>47</sup>.

#### *Síndrome de la muerte súbita del lactante*

Se ha sugerido que la muerte súbita del recién nacido puede deberse a un defecto en el control de la respiración durante el sueño<sup>77</sup>. En este sentido, una respuesta inadecuada al CO<sub>2</sub> podría considerarse un factor de riesgo<sup>78</sup>.

#### *Otras enfermedades*

La insuficiencia cardíaca congestiva ocasiona un aumento de la frecuencia respiratoria y del impulso inspiratorio central<sup>79</sup>.

Los pacientes con acromegalia activa muestran un mayor impulso inspiratorio central, determinado mediante la presión de oclusión en boca, que los controles sanos, así como una mayor sensibilidad a la hipercapnia y un menor umbral de respuesta al CO<sub>2</sub><sup>80</sup>. La supresión de la hipersecreción activa de la hormona del crecimiento origina una reducción del volumen corriente, con un incremento del tiempo inspiratorio y del tiempo total del ciclo respiratorio, y con disminución de la frecuencia respiratoria y del impulso inspiratorio central<sup>80</sup>.

El patrón respiratorio de los enfermos hipertiroideos se caracteriza por una respiración más rápida y superficial que en situación normal, hasta alcanzar una mayor ventilación-minuto, en respuesta a un mayor impulso inspiratorio central<sup>81-86</sup>. La sensibilidad de los quimiorreceptores a la hipoxia y a la hipercapnia también es mayor durante el período hipertiroideo que una vez alcanzada la remisión de la enfermedad<sup>87</sup>. Se propone que las alteraciones del patrón respiratorio durante el hipertiroidismo son debidas a un mecanismo dual, en el que intervienen, por un lado, el deterioro de la fuerza muscular respiratoria y, por otro, las modificaciones del sistema regulador de la respiración, inducidas por los cambios hormonales<sup>87</sup>.

Por el contrario, en el hipotiroidismo se aprecia una menor sensibilidad al CO<sub>2</sub><sup>88</sup>. Lo mismo sucede en la diabetes mellitus, tanto con neuropatía autónoma como sin ella, en la que se aprecia una menor respuesta ventilatoria a la hipercapnia y a la hipoxemia<sup>89</sup>.

#### **Exposición a fármacos y drogas**

El efecto del consumo de tabaco en el patrón respiratorio no está completamente definido. Algunos autores<sup>35,90</sup> describen, en fumadores muy importantes con enfermedad de la pequeña vía, un incremento del volumen corriente con un menor tiempo inspiratorio y, por tanto, un mayor flujo inspiratorio medio. Por el contrario, en sujetos jóvenes con pocos años de hábito tabáquico no se detectan cambios en el patrón respiratorio<sup>91</sup>.

En cuanto al efecto del tabaco en el control químico de la respiración, los resultados también son contradictorios. Kawakami et al<sup>92</sup> describen un aumento de la respuesta ventilatoria a la hipoxia, mientras que la respuesta ventilatoria ante la hipercapnia no se modifica. Por el contrario, Chadha et al<sup>90</sup> señalan que los fumadores tienen una sensibilidad al CO<sub>2</sub> reducida.

El consumo de marihuana fumada tampoco incrementa la respuesta ventilatoria ni de la P<sub>0,1</sub> a la hipercapnia ni a la hipoxia<sup>93</sup>. Sin embargo, la cafeína sí es un eficaz estimulante del control químico de la respiración, que aumenta la respuesta ventilatoria a la hipercapnia y a la hipoxia<sup>94</sup>.

De forma aislada, el alcohol tiene tendencia a la depresión de la respuesta ventilatoria al CO<sub>2</sub> y produce un desplazamiento de la curva de respuesta hacia la derecha. Sin embargo, la PaCO<sub>2</sub> no se modifica hasta alcanzar una concentración sérica de etanol superior a 350 mg/dl<sup>95</sup>.

Desde el punto de vista clínico, los fármacos con mayor efecto en el control de la respiración son los anestésicos inhalados, los narcóticos y los tranquilizantes menores. Aunque se dispone de algunos datos acerca de su efecto en el control de la respiración, dicha información todavía resulta parcial e insuficiente. Los anestésicos inhalados tales como el halotano, el éter y el óxido nítrico causan depresión respiratoria en sujetos sanos por disminución de la ventilación-minuto y de la respuesta a la hipercapnia y a la hipoxemia<sup>96</sup>. En el caso del halotano, se ha demostrado que la presión de oclusión se incrementa para tratar de compensar el aumento de las cargas mecánicas que origina su administración y mantener una ventilación constante<sup>97</sup>.

Narcóticos tales como la morfina, la meperidina, el fentanilo y la metadona causan una ligera hipercapnia a las dosis clínicamente recomendadas<sup>98</sup>. Los barbitúricos tienen un efecto similar a los narcóticos, aunque menos grave.

Las benzodiazepinas también tienen propiedades depresoras de la respiración. Por vía oral, estos efectos son por lo general leves, salvo que otra sustancia como el etanol esté presente al mismo tiempo. La administración oral de 7,5 mg de midazolam o de 5 mg de diazepam a sujetos sanos no ha demostrado afectar la ventilación en reposo ni las respuestas ventilatorias a la hipoxia y a la hipercapnia<sup>99</sup>. Por el contrario, cuando se administran por vía parenteral, las benzodiazepinas suprimen las respuestas ventilatorias a la estimulación hipercápnica hiperóxica y a la estimulación hipóxica isocápnica. En un estudio de pacientes con EPOC, una dosis intravenosa de 0,11 mg/kg de diazepam redujo el volumen corriente y la respuesta al CO<sub>2</sub>, al tiempo que aumentaba la PaCO<sub>2</sub> y el espacio muerto fisiológico<sup>100</sup>.

Diversos fármacos como el doxapram, la aminofilina y la progesterona se han empleado como estimulantes respiratorios. La administración de doxapram a pacientes con EPOC no ha logrado modificar su reducida sensibilidad al CO<sub>2</sub><sup>101</sup>. La medroxiprogesterona podría tener un discreto papel como estimulante respiratorio en pacientes con síndrome de hipoventilación-obesidad<sup>102</sup>. Aunque a las teofilinas se les ha atribuido un efecto es-

estimulante de la respiración, no se ha demostrado que su administración a dosis terapéuticas incremente la ventilación ni la  $P_{0,1}$  en pacientes con EPOC<sup>103</sup>. En voluntarios sanos tampoco ha conseguido aumentar la respuesta ventilatoria a la hipercapnia ni a la hipoxia<sup>104</sup>.

## Conclusión

En definitiva, el estudio del control de la respiración permite, en ocasiones, una aproximación integrada al funcionamiento del sistema respiratorio. El análisis de las alteraciones que experimenta el sistema regulador de la respiración, tanto en circunstancias fisiológicas como en diversas enfermedades, puede mejorar el conocimiento de algunos mecanismos patogénicos y permitir diseñar estrategias terapéuticas más eficaces.

## BIBLIOGRAFÍA

- Bee D, Howard P. The carotic body: a review of its anatomy, physiology and clinical importance. *Monaldi Arch Chest Dis* 1993;48:48-53.
- Berger AJ, Mitchell RA, Severinghaus JW. Regulation of respiration. *N Engl J Med* 1977;297:92-97;138-43;194-201.
- Nunn JF. Control of breathing. En: Nunn JF, editor. *Nunn's applied respiratory physiology*. 4th ed. Cambridge: Butterworth-Heinemann Ltd., 1993; p. 90-116.
- Milic-Emili J. Recent advantages in clinical assessment of control of breathing. *Lung* 1982;160:1-17.
- Whitelaw AW, Derenne JP. Airway occlusion pressure. *J Appl Physiol* 1993;74:1475-83.
- Tobin MJ, Chadha TS, Jenouri G, Birch SJ, Gazeroglu HB, Sackner MA. Breathing patterns. 1. Normal subjects. *Chest* 1983; 84: 202-5.
- Martín Escribano P. Estudio clínico de la regulación respiratoria. *Rev Clin Esp* 1992;190:264-70.
- Burki NK. The effects of changes in functional residual capacity with posture on mouth occlusion pressure and ventilatory pattern. *Am Rev Respir Dis* 1977;116:895-900.
- Milic-Emili J. Recent advances in the evaluation of respiratory drive. *Int Anesthesiol Clin* 1977;15:39-58.
- Poulin MJ, Cunningham DA, Paterson DH, Kowalchuk JM, Smith WDF. Ventilatory sensitivity to  $CO_2$  in hyperoxia and hypoxia in older aged humans. *J Appl Physiol* 1993;75:2209-16.
- Phillipson EA, Kozar LF. Effect of aging on metabolic respiratory control in sleeping dogs. *Am Rev Respir Dis* 1993;147: 1521-5.
- Akiyama Y, Nishimura M, Kobayashi S, Yamamoto M, Miyamoto K, Kawakami Y. Effects of aging on respiratory load compensation and dyspnea sensation. *Am Rev Respir Dis* 1993; 148:1586-91.
- Villamor Pérez A. Adaptación del sistema regulador de la respiración en el anciano sano [tesis doctoral]. Madrid: Facultad de Medicina. Universidad Autónoma, 2004.
- Douglas NJ, White DP, Weil JV, Pickett CK, Zwillich CW. Hypercapnic ventilatory response in sleeping adults. *Am Rev Respir Dis* 1982;126:758-62.
- Wiegand DA, Latz B, Zwillich CW, Wiegand L. Geniohyoid muscle activity in normal men during wakefulness and sleep. *J Appl Physiol* 1990;69:1262-9.
- Wiegand L, Zwillich CW, White DP. Sleep and the ventilatory response to resistive loading in normal men. *J Appl Physiol* 1988; 64:1186-95.
- Bulow K. Respiration and wakefulness in man. *Acta Physiol Scand* 1963;59(Suppl 209):1-110.
- Hohimer AR, Hart MV, Resko JA. The effect of castration and sex steroids on ventilatory control in male guinea pigs. *Respir Physiol* 1985;61:383-90.
- Bayliss DA, Millhorn DE, Gallman EA, Cidlowski JA. Progesterone stimulates respiration through a central nervous system steroid receptor-mediated mechanism in cat. *Proc Natl Acad Sci* 1987;84:7788-92.
- Brodeur P, Mockus M, McCullough R, Moore LG. Progesterone receptors and ventilatory stimulation by progestin. *J Appl Physiol* 1986;60:590-5.
- Keith IM, Bisgard GE, Manohar M, Klein J, Bullard VA. Respiratory effects of pregnancy and progesterone in Jersey cows. *Respir Physiol* 1982;50:351-8.
- Smith CA, Kellogg RH. Ventilatory response of rabbits and goats to chronic progesterone administration. *Respir Physiol* 1980; 39:383-91.
- Contreras G, Gutiérrez M, Beroiza T, Fantín A, Oddó H, Villarroel L, et al. Ventilatory drive and respiratory muscle function in pregnancy. *Am Rev Respir Dis* 1991;144:837-41.
- Hannhart B, Pickett CK, Weil JV, Moore LG. Influence of pregnancy on ventilatory and carotid body neural output responsiveness to hypoxia in cats. *J Appl Physiol* 1989;67:797-803.
- Liberatore SM, Pistelli R, Patalano F, Moneta E, Incalzi RA, Ciappi G. Respiratory function during pregnancy. *Respiration* 1984;46:145-50.
- Pernoll ML, Metcalfe J, Kovach PA, Wachtel R, Dunham MJ. Ventilation during rest and exercise in pregnancy and parturition. *Respir Physiol* 1975;25:295-310.
- Moore LG, McCullough RE, Weil JV. Increased HVR in pregnancy. Relationship to hormonal and metabolic changes. *J Appl Physiol* 1987;62:158-63.
- García-Río F, Pino JM, Gómez L, Álvarez-Sala R, Villasanté C, Villamor J. Regulation of breathing and perception of dyspnea in healthy pregnant women. *Chest* 1996;110:446-53.
- Dutton K, Blanksby BA, Morton AR.  $CO_2$  sensitivity changes during the menstrual cycle. *J Appl Physiol* 1989;67:517-22.
- Shoene RB, Robertson H, Pierson DJ, Peterson AP. Respiratory drives and exercise in menstrual cycles of athletic and nonathletic women. *J Appl Physiol* 1981;51:1433-6.
- Munakata M, Yamamoto H, Akiyama Y, Haba S, Kawakami Y. Female asthmatics have increased hypercapnic chemosensitivity during the luteal phase which is not associated with decline in airway function. *Chest* 1993;104:1718-22.
- White DP, Douglas NJ, Pickett CK, Weil JV, Zwillich CW. Sexual influence on the control of breathing. *J Appl Physiol* 1983;54:874-9.
- García-Río F, Serrano S, Mediano O, Alonso A, Villamor J. Safety profile of sustained-release bupropion in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Lancet* 2001;358:1009-10.
- Pino-García JM, García Río F, Gómez L, Racionero MA, Díaz Lobato S, Villamor J. Short-term effects of inhaled B-adrenergic agonist on breathlessness and central inspiratory drive in patients with nonreversible COPD. *Chest* 1996;110:637-41.
- Tobin MJ, Chadha TS, Jenouri G, Birch SJ, Gazeroglu HB, Sackner MA. Breathing patterns. 2. Diseased subjects. *Chest* 1983; 84:286-94.
- Benlloch García E, Togores Solivellas B, Marco Martínez V. Control de la ventilación en la obstrucción crónica al flujo aéreo. *Arch Bronconeumol* 1983;19:148-54.
- García Pachón E, Casón P, González M, Miralda R, Sanchis J. El patrón ventilatorio en la limitación crónica al flujo aéreo. *Arch Bronconeumol* 1991;27:193-6.
- García-Río F, Pino JM, Gámez L, et al. La inhalación de salbutamol reduce el esfuerzo respiratorio en pacientes normocápnicos con EPOC no reversible a broncodilatadores. *Arch Bronconeumol* 1994;30(Supl 1):134.
- Tardif C, Bonmarchand G, Gibon JF, Hellot MF, Leroy J, Pasq P, et al. Respiratory response to  $CO_2$  in patients with chronic obstructive pulmonary disease in acute respiratory failure. *Eur Respir J* 1993;6:619-24.
- Milic-Emili J. Recent advantages in clinical assessment of control of breathing. *Lung* 1982;160:1-17.
- Sorli J, Grassino A, Lorange G, Milic-Emili J. Control of breathing in patients with chronic obstructive lung disease. *Clin Sci Molecular Med* 1978;54:295-304.
- Aubier M, Murciano D, Fournier M, Milic-Emili J, Pariente R, Derenne JP. Central respiratory drive in acute respiratory failure of patients with chronic obstructive lung disease. *Am Rev Respir Dis* 1980;122:191-9.

43. Aubier M, Murciano D, Milic-Emili J, Touaty E, Daghfous J, Pariente R, et al. Effects of the administration of O<sub>2</sub> on ventilation and blood gases in patients with chronic obstructive pulmonary disease during acute respiratory failure. *Am Rev Respir Dis* 1980;122:747-54.
44. Fleetham JA, Arnup ME, Antonissen NR. Familial aspects of ventilatory control in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1984;129:3-7.
45. Gorini M, Spinelli A, Ginanni R. Neural inspiratory drive and neuromuscular coupling in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Chest* 1990;98:1179-86.
46. Cherniack NS. Control of breathing in chronic obstructive pulmonary disease. En: Altose MD, Kawakami Y, editors. *Control of breathing in health and disease*. New York: Marcel Dekker, Inc., 1999; p. 423-37.
47. Caruana-Montaldo B, Gleeson K, Zwillich CW. The control of breathing in clinical practice. *Chest* 2000;117:205-25.
48. Kelsen SG, Fleegler B, Altose MD. The respiratory neuromuscular response to hypoxia, hypercapnia, and obstruction to airflow in asthma. *Am Rev Respir Dis* 1979;120:517-27.
49. Scano G, Lo Conte C, Spinelli A, Duranti R, Gigliotti F, Turco R, et al. Effects of histamine and reproterol inhalation on mouth occlusion pressure in patients with bronchial asthma. *Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol* 1986;24:490-5.
50. Strömberg NOT, Gustafson PM. Ventilatory pattern during bronchial histamine challenge in asthmatics. *Eur Respir J* 1993;6:1126-31.
51. Savoy J, Louis M, Kryger MH, Forster A. Respiratory response to histamine- and methylcholine-induced bronchospasm in nonsmokers and asymptomatic smokers. *Eur Respir J* 1988;1:209-16.
52. Millman RP, Silage DA, Peterson DD, Pack AI. Effect of aerosolized histamine on occlusion pressure and ventilation in humans. *J Appl Physiol* 1982;53:690-7.
53. García-Río F, Pino JM, Racionero MA, Gómez de Terreros Caro J, Prados C, Álvarez-Sala R, et al. The use of mouth occlusion pressure to evaluate the effect of an initial inhalation of nebulized saline in methacholine challenge. *Allergol Immunopathol* 1996;24:125-8.
54. Lougheed MD, Lam M, Forkert L, Webb KA, O'Donnell DE. Breathlessness during acute bronchoconstriction in asthma. *Am Rev Respir Dis* 1993;148:1452-9.
55. Kikuchi Y, Okabe S, Tamura G, Hida W, Homma M, Shirato K, et al. Chemosensitivity and perception of dyspnea in patients with a history of near-fatal asthma. *N Engl J Med* 1994;330:1329-34.
56. García-Río F, Pino JM, Díaz S, Ruiz A, Villasante C, Villamor J. Respiratory drive in nonhypercapnic obese patients with sleep apnea. *Chest* 1994;107:1917-8.
57. García-Río F, Racionero MA, Pino JM, Martínez I, Ortuño F, Villasante C, et al. Sleep apnea and hypertension. The role of chemoreceptors and the sympathetic system. *Chest* 2000;117:1417-25.
58. Stewart D, Grunstein RR, Berthon-Jones M, Handelsman DJ, Sullivan CE. Androgen blockade does not affect sleep-disordered breathing or chemosensitivity in men with obstructive sleep apnea. *Am Rev Respir Dis* 1992;146:1389-93.
59. Parisi RA, Edelman NH, Santiago TV. Central respiratory carbon dioxide chemosensitivity does not decrease during sleep. *Am Rev Respir Dis* 1992;145:832-6.
60. Rajagopal KR, Abbrecht PH, Tellis CJ. Control of breathing in obstructive sleep apnea. *Chest* 1984;85:174-80.
61. Garay SM, Rapoport D, Sorkin B, Epstein H, Feinberg I, Goldring R. Regulation of ventilation in the obstructive sleep apnea syndrome. *Am Rev Respir Dis* 1981;124:451-7.
62. Lopata M, Ónal E. Mass loading, sleep apnea, and the pathogenesis of obesity hypoventilation. *Am Rev Respir Dis* 1982;126:640-5.
63. White DP, Douglas NJ, Pickett CK, Zwillich CW, Weil JV. Sleep deprivation and the control of ventilation. *Am Rev Respir Dis* 1983;128:984-6.
64. Littner M, Young E, McGinty D, Beahm E, Riege W, Sowers J. Awake abnormalities of control of breathing and of the upper airway. Occurrence in healthy older men with nocturnal disordered breathing. *Chest* 1984;86:573-9.
65. Gold AR, Schwartz AR, Wise RA, Smith PL. Pulmonary function and respiratory chemosensitivity in moderately obese patients with sleep apnea. *Chest* 1993;103:1325-9.
66. García-Río F, Pino JM, Ramírez T, Álvaro D, Alonso A, Villasante C, et al. Inspiratory neural drive response to hypoxia adequately estimates peripheral chemosensitivity in OSAHS patients. *Eur Respir J* 2002;20:724-32.
67. Osanai S, Akiba Y, Fujiuchi S, et al. Depression of peripheral chemosensitivity by a dopaminergic mechanism in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Eur Respir J* 1999;13:418-23.
68. Sin DD, Fitzgerald F, Parker JD, Newton G, Floras JS, Bradley TD. Risk factors for central and obstructive sleep apnea in 450 men and women with congestive heart failure. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160:1101-6.
69. Naughton MT, Bradley TD. Sleep apnea in congestive heart failure. *Clin Chest Med* 1998;19:99-113.
70. García-Río F, Prados C, Díez Tejedor E, Díaz Lobato S, Álvarez-Sala R, Villamor J, et al. Breathing pattern and central ventilatory drive in mild and moderate generalised myasthenia gravis. *Thorax* 1994;49:703-6.
71. Baydur A. Respiratory muscle strength and control of ventilation in patients with neuromuscular disease. *Chest* 1991;99:330-8.
72. Spinelli A, Marconi G, Gormi M, Pizzi A, Scano G. Control of breathing in patients with myasthenia gravis. *Am Rev Respir Dis* 1992;145:1359-66.
73. Bogaard JM, Van der Meche FG, Hendriks I, Ververs CAD. Pulmonary function and resting breathing pattern in myotonic dystrophy. *Lung* 1992;170:143-53.
74. García-Río F, Pino JM, Ruiz A, Díaz S, Prados C, Villamor J. The accuracy of noninvasive estimates of respiratory muscle effort during spontaneous breathing in restrictive diseases. *J Appl Physiol* 2003;95:1542-9.
75. Murray JF. Control of breathing. En: Murray JF, editor. *The normal lung. The basis for diagnosis and treatment of pulmonary disease*. 2nd ed. Philadelphia: WB Saunders Co., 1986; p. 233-60.
76. Val P, Carretero JA, Domingo JA, Domingo JM, Sánchez C, Pasamar JA. Estudio del patrón ventilatorio y del impulso inspiratorio central en la obesidad extrema. *Arch Bronconeumol* 1989;25:318-21.
77. Folgering H. Studying the control of breathing in man. *Eur Respir J* 1988;1:651-60.
78. Folgering H, Boon H. Ventilatory response to CO<sub>2</sub> in infants with alleged sleep apnea. *Fur J Pediatr* 1986;144:539-44.
79. Ambrosino N, Opasich C, Crotti P, Cobelli F, Tavazzi L, Rampulla C. Breathing pattern, ventilatory drive and respiratory muscle strength in patients with chronic heart failure. *Eur Respir J* 1994;7:17-22.
80. Álvarez Rodríguez C. Control de la respiración en la acromegalia. Efecto de la corrección de la hipersecreción de la hormona del crecimiento [tesis doctoral]. Madrid: Facultad de Medicina. Universidad Autónoma, 2003.
81. Engel LA, Ritchie B. Ventilatory response to inhaled carbon dioxide in hyperthyroidism. *J Appl Physiol* 1971;30:173-7.
82. Valtin H, Tenney SM. Respiratory adaptation to hyperthyroidism. *J Appl Physiol* 1960;15:1107-12.
83. Negoescu I, Stancu H, Chivu V, Balan M, Petrescu C, Dragomirescu M, et al. The function of adrena medulla in hyperthyroidism. En: Cassano C, Andreoli M, editors. *Current topics in thyroid research proceedings of the Fifth International Thyroid Conference*; Roma, 1965; p. 1095-106.
84. Harrison TS. Adrenal medullary and thyroid relationships. *Physiol Rev* 1964;44:161-218.
85. Sahn SA, Swillich CW, Dick N, McCullough RE, Lakshminarayan S, Weil JV. Variability responses to hypoxia and hypercapnia. *J Appl Physiol* 1997;43:1019-25.
86. Small D, Gibbson W, Levy RD, De Lucas P, Gregory W, Cosio MG. Exertional dyspnea and ventilation in hyperthyroidism. *Chest* 1992;101:1268-73.
87. Pino-García JM, García-Río F, Díez JJ, Gómez-Mendieta MA, Racionero MA, Díaz-Lobato S, et al. Regulation of breathing in hyperthyroidism: relationship to hormonal and metabolic changes. *Eur Respir J* 1998;12:400-7.
88. Duranti R, Gheri RG, Gorini M, Gigliotti F, Spinelli A, Fanelli A, et al. Control of breathing in patients with severe hypothyroidism. *Am J Med* 1993;95:29-37.
89. Montserrat JM, Cochrane GM, Wolf C, Picado C, Roca J, Agustí Vidal A. Ventilatory control in diabetes mellitus. *Eur J Respir Dis* 1985;67:112-7.

90. Chadha TS, Lang E, Birch S, Sackner MA. Respiratory drive in nonsmokers and smokers assessed by passive tilt and mouth occlusion pressure. Response to rebreathing carbon dioxide. *Chest* 1985;87:6-10.
91. García-Río F, Prados C, Pino JM, Álvarez-Sala R, Gómez L, Casadevall J, et al. Breathing pattern in healthy young subjects due to tabac effect. *Eur Respir J* 1993;6(Suppl 17):443.
92. Kawakami Y, Yamamoto H, Yoshikawa T, Shida A. Respiratory chemosensitivity in smokers. Studies on monozygotic twins. *Am Rev Respir Dis* 1982;126:986-90.
93. Wu HD, Wright RS, Sassoon CS, Tashkin DPAD. Effects of smoked marijuana of varying potency on ventilatory drive and metabolic rate. *Am Rev Respir Dis* 1992;146:716-21.
94. D'Urzo AD, Jhirad R, Jenne H, Avendano MA, Rubinstein I, D'Costa M, et al. Effect of caffeine on ventilatory responses to hypercapnia, hypoxia, and exercise in humans. *J Appl Physiol* 1990;68:322-8.
95. Johnstone RE, Witt RL. Respiratory effects of ethyl alcohol intoxication. *JAMA* 1972;222:486.
96. Hickey RF, Severinghaus RF. Regulation of breathing: drug effects. En: Hornbein TF, editor. *Regulation of breathing (part II)*. New York: Marcel Dekker, 1981; p. 1251-312.
97. Canet J, Sanchis J, Navajas D, Farre R, Rotger MM, Casan P. Active inspiratory impedance and neuromuscular respiratory output during halothane anaesthesia in humans. *Eur Respir J* 1991;4:703-10.
98. Thompson PI, Joel SP, John L, Wedzicha JA, Maclean M, Slevin ML. Respiratory depression following morphine and morphine-6-glucuronide in normal subjects. *Br J Clin Pharmacol* 1995;40:145-52.
99. Mak KH, Wang YT, Cheong TH, Poh SC. The effect of oral midazolam and diazepam on respiration in normal subjects. *Eur Respir J* 1993;6:42-7.
100. Catchlove RF, Kafer ER. The effects of diazepam on respiration in patients with obstructive pulmonary disease. *Anesthesiology* 1971;34:14-8.
101. Pourriat JI, Baud M, Lamberto C, Fosse JP, Cupa M. Effects of doxapram on hypercapnic response during weaning from mechanical ventilation in COPD patients. *Chest* 1992;101:1639-43.
102. Sutton FD Jr, Zwillich CW, Creagh CE, Pierson DJ, Weil JV. Progesterone for outpatient treatment of Pickwickian syndrome. *Ann Intern Med* 1975;83:476-9.
103. Umur S, Gemicioglu B, Yildirim N, Barlas A, Ozuner Z. Effect of theophylline in chronic obstructive lung disease. *Int J Clin Pharmacol Ther* 1992;30:149-52.
104. Swaminathan S, Paton JY, Davidson Ward SL, Sargent CW, Krens TG. Theophylline does not increase ventilatory responses to hypercapnia or hypoxia. *Am Rev Respir Dis* 1992;146:1398-401.