

Adaptación respiratoria durante el embarazo

F. García Río, J.M. Pino García, R. Álvarez-Sala, S. Díaz Lobato, J. Casadevall y C. Villasante

Servicio de Neumología. Hospital La Paz. Madrid.

Introducción

El embarazo es uno de los ejemplos más complejos de adaptación fisiológica. Durante el mismo, se producen en la gestante una serie de cambios encaminados a facilitar el intercambio materno-fetal¹. A continuación revisamos las principales alteraciones morfológicas y hormonales que se desarrollan en la gravidez y que repercuten en la respiración, así como los cambios de la función pulmonar propiamente dicha.

Cambios morfológicos

Tracto respiratorio superior

La mucosa de la vía aérea se hace más hiperémica a lo largo del embarazo, presentando hipersecreción y edema^{2,3}. Estas alteraciones, que son más acusadas en el tercer trimestre, producen obstrucción nasal, epistaxis, salvadas de estornudos y cambios de la voz². Además, en la gestante también es frecuente la poliposis de la mucosa nasal y de los senos paranasales³. La coexistencia de atopía, infecciones de vías respiratorias altas y toxemia potencian la hiperemia mucosa³.

El mecanismo de estos cambios en las mucosas está mediado por la secreción de estrógenos. El incremento de estradiol sérico supone un aumento del contenido tisular de ácido hialurónico, que potencia la hidratación tisular, favorece la congestión capilar y la hiperplasia e hipersecreción de las glándulas mucosas³.

Músculos respiratorios y caja torácica

El aumento del tamaño uterino produce una elevación diafragmática de aproximadamente 4 cm^{1,3}. Su desplazamiento supone una mayor excursión diafragmática, pero no origina un deterioro de su función ni de la capacidad de los músculos torácicos³. Sin embargo, disminuye el tono y la actividad de los músculos

abdominales³, por lo que la respiración de la embarazada es principalmente diafragmática.

La caja torácica también experimenta importantes cambios en la gestación. El ascenso del diafragma aumenta los diámetros anteroposterior y transversal del tórax en torno a 2 cm¹⁻⁵. El ángulo subcostal se hace más obtuso, pasando de un valor medio de 68,5 a 103,5°³. Esta alteración no está en relación con el crecimiento uterino, sino con la relajación de las uniones ligamentosas costales producida por los estrógenos^{1,3}. Como consecuencia de los cambios anteriores, la circunferencia de tórax se expande entre 5 y 7 cm³.

Todas las alteraciones producidas en la configuración de la caja torácica vuelven a la normalidad después del parto, excepto el ángulo subcostal, que todavía permanece elevado a las 24 semanas del parto⁶. Resulta interesante considerar la similitud entre las modificaciones desarrolladas durante la gravidez y las que origina el neumoperitoneo, que también ocasiona una presión intratorácica menos negativa y disminuye el volumen residual, sin afectar al diafragma ni a los músculos torácicos¹.

En relación con las alteraciones de la caja torácica, los pulmones reducen su diámetro sagital e incrementan el transversal³ y el ápex cardíaco se desplaza hacia arriba y a la izquierda⁷.

La mujer gestante puede experimentar cambios en otras estructuras torácicas, como rectificación del borde cardíaco izquierdo, prominencia de la vascularización pulmonar y dilatación de la aurícula derecha. Sin embargo, estas últimas alteraciones no siempre pueden ser atribuidas a un embarazo normal⁷.

Sistema cardiovascular

La adaptación más característica es el aumento del volumen sanguíneo total en un 35%, que provoca hemodilución, con reducción de los hematíes, hemoglobina, hematócrito y proteínas séricas³.

Se han formulado dos teorías para explicar este fenómeno. Inicialmente, se atribuía a un exceso primario de mineralocorticoides, que favorecía la retención de agua y el incremento del volumen sanguíneo⁴.

Correspondencia: Dr. F. García Río.
Capitán Blanco Argibay, 26, 1.º B. 28029 Madrid.

Recibido: 25-10-94; aceptado para su publicación: 15-11-94.

Arch Bronconeumol 1995; 31: 172-180



Una segunda hipótesis atribuye la retención de agua y sodio a la vasodilatación desencadenada por la progesterona, los estrógenos y las prostaglandinas (Pg), sobre todo PGE_2 y PGI_2 ³. En la actualidad, se considera más verosímil la última teoría, puesto que la vasodilatación periférica precede al incremento del volumen sanguíneo⁸ y porque la tensión arterial diastólica suele estar disminuida en la mujer grávida⁹.

La gestación determina, de igual modo, un aumento del agua extracelular de uno a dos litros que, junto a la compresión de la vena cava inferior por el útero, es responsable de los edemas periféricos que se observan en el 50-80% de las embarazadas normales¹⁰.

Alteraciones hormonales

El número de hormonas y sustancias afines con efectos demostrados sobre el aparato respiratorio, cuyas concentraciones se modifican durante la gestación, es reducido.

Progesterona

Sus fuentes principales son el cuerpo lúteo en la fase inicial de la gestación y, a partir del tercer mes, la placenta¹¹. Su secreción sigue el modelo general de todas las glándulas endocrinas productoras de esteroides^{11,12}. Es sintetizada a partir del acetato, vía colesterol, tras la conversión de este último en pregnenolona¹².

Los principales metabolitos de la progesterona son el pregnandirol y la pregnenolona, que son catabolizados en el hígado y excretados por la orina o la bilis^{4,12}.

Durante el embarazo tiene lugar un incremento progresivo de la concentración sérica de progesterona, más lento en el primer trimestre, que alcanza su valor máximo a término¹³. Se han descrito niveles plasmáticos medios de 25 ng/ml a las 6 semanas de gestación y de 150 ng/ml a las 37 semanas⁴. La producción diaria de progesterona al final del embarazo es diez veces mayor que en la mitad del ciclo ovárico¹⁴. Puesto que su vida media es corta, su concentración sérica comienza a reducirse en la hora siguiente al alumbramiento¹³. A las 84 horas del parto, se registraron valores similares a los del ciclo menstrual (1-8 ng/ml)¹³.

La principal función de la progesterona es su influencia en la reproducción y en el mantenimiento de la gestación. Favorece la aparición de las células deciduales en el endometrio e incrementa las secreciones en la trompa de Falopio y en el útero, que desempeñan un importante papel en la nutrición del embrión¹⁴. Reduce la actividad muscular del útero grávido, para evitar el aborto espontáneo, y prepara a las mamas para la lactancia, al estimular el desarrollo de lobulillos y alvéolos¹⁴. Además, los progestágenos producen un leve incremento del catabolismo proteico¹⁴, aumentan la temperatura corporal¹² y antagonizan a la aldosterona, favoreciendo las pérdidas de sodio, cloro y agua¹².

Desde hace años se ha relacionado la progesterona con la hiperventilación^{1,3,4,12}. Se ha comprobado que la presión alveolar de dióxido de carbono (PACO_2) se reduce en la fase lútea del ciclo menstrual y que esta oscilación desaparece con la menopausia¹. En un estudio realizado con 5 varones y una mujer posmenopáusicas, se ha observado que a las 24 horas de la administración de progesterona se reduce en 4 mmHg la PACO_2 ¹. Lyons y Antonio¹⁵ demostraron que, en sujetos normales, tiene lugar un descenso de la PACO_2 a las 3 horas de aplicar progestágenos.

Los mecanismos a través de los cuales la progesterona desencadena hiperventilación todavía son objeto de controversia. Se ha propuesto que vendría condicionada por un aumento de la temperatura corporal, pero la administración de pirógenos modifica muy poco la PACO_2 ¹. También se ha sugerido que la hiperventilación podría estar causada por incremento del catabolismo, pero existe una discordancia entre ventilación minuto y consumo de oxígeno¹. Por último, se ha considerado que la progesterona podría actuar sobre el mecanismo de regulación respiratoria, ya sea estimulando o modificando su sensibilidad, aunque no se ha logrado definir este mecanismo de un modo preciso^{3,4}. A este aspecto nos referiremos en secciones posteriores.

Estrógenos

El cuerpo lúteo y, sobre todo, las células trofoblásticas sincitiales de la placenta son las principales estructuras relacionadas con la secreción de estrógenos durante el embarazo¹⁴. El estradiol es el estrógeno más importante¹², si bien en la gestación también aumenta la concentración sérica de estriol, cuya potencia estrogénica es menor¹⁴. La placenta no produce directamente estradiol ni estriol, sino que lo hace a partir de la deshidroepiandrosterona (DHEA), secretada por las suprarrenales fetales¹⁴.

En el hígado, el estradiol es metabolizado a estrona y el estradiol conjugado a formas sulfato o glucuronato, que son excretadas por la bilis y la orina¹².

A lo largo del embarazo, se observa un incremento progresivo de la concentración sérica de estradiol. Su producción diaria al final del embarazo es 300 veces mayor que la que tiene lugar en la mitad del ciclo ovárico¹⁴.

El desarrollo y mantenimiento de los órganos sexuales es la acción más importante de los estrógenos¹². También intervienen sobre el esqueleto, aumentando la actividad osteoblástica, favoreciendo la soldadura de la epífisis con la diáfisis de los huesos largos e incrementando la retención de calcio y fósforo^{12,14}. Potencian la síntesis proteica, el depósito de grasas y la retención de sodio, cloro y agua^{12,14}. Durante el embarazo, inducen el crecimiento del útero, del tejido glandular mamario y de los genitales externos femeninos¹², producen relajación ligamentosa¹² y favorecen el crecimiento embrionario¹¹. A nivel respiratorio, favorecen la hiperventilación, probablemente actuando de modo sinérgico con la progesterona⁴.

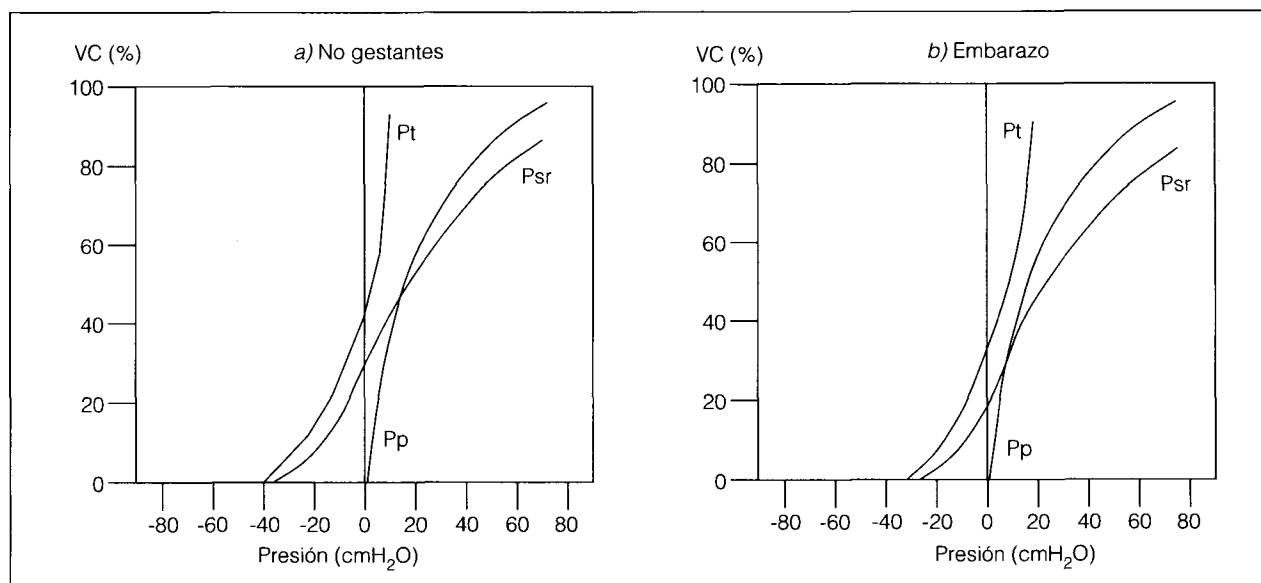


Fig. 1. Curvas volumen-presión de la caja torácica (Pt), pulmones (Pp) y sistema respiratorio (Psr) durante el embarazo. Modificada de Le Merre y Préfaut²⁵.

Otras sustancias

La concentración de prostaglandinas se eleva a lo largo del embarazo. La $PgF_{2\alpha}$ ha sido relacionada con el desarrollo de broncoconstricción y las PgE_1 y PgE_2 con la broncodilatación¹⁶⁻¹⁸.

Otras sustancias involucradas son los nucleótidos cíclicos. La concentración sérica de adenosina-monofosfato cíclico (cAMP) alcanza dos picos, a las 14 y a las 34 semanas de gestación, y se relaciona con la broncodilatación^{19,20}. Los niveles plasmáticos de guanosina-monofosfato cíclico (cGMP) incrementan rápidamente en el primer trimestre, manteniéndose después estables²⁰. Al contrario que la cAMP, la cGMP se relaciona con el desarrollo de broncoconstricción^{20,21}.

La concentración de cortisol en plasma también aumenta a lo largo de la gestación²², sobre todo por reducción de su aclaramiento²³. Sin embargo, parece que los corticoides sólo tendrían cierto efecto en mujeres con enfermedades pulmonares corticodependientes³.

Mecánica de la ventilación

Distensibilidad o compliancia

La distensibilidad pulmonar fue estudiada por Gee et al²⁴ en 10 embarazadas, mediante un balón esofágico. Observaron que no existían diferencias entre el tercer trimestre y 2 meses después del parto²⁴. Este hecho resulta contradictorio, puesto que el incremento del volumen sanguíneo pulmonar y la congestión de las vías respiratorias característicos de la gestación deberían producir un leve descenso de la compliancia pulmonar²⁵. Sin embargo, otros autores⁶ confirman que la distensibilidad pulmonar no se modifica en el embarazo.

El desplazamiento del diafragma por el útero grávido da lugar a una menor distensibilidad de la caja torácica. Esto es evidente en el embarazo avanzado y es reversible después del parto²⁶. El descenso de la compliancia de la caja torácica provoca, a su vez, una reducción de la distensibilidad total, como ha sido verificado por Ciappi et al²⁷ y Sharp²⁸.

En definitiva, el embarazo se comporta de modo similar a otras situaciones de carga extratorácica, como la obesidad, la inmersión o el decúbito²⁵. La curva presión-volumen del sistema respiratorio se aplana en su porción inferior y se desplaza hacia la derecha en la superior (fig. 1).

Músculos respiratorios

El embarazo no supone una modificación de la capacidad muscular diafragmática o torácica. No se han apreciado cambios en la presión transdiafragmática entre las 37 semanas de la gestación y varios meses después del parto⁶. Gilroy et al²⁹ comprobaron, en 5 mujeres, que la presión inspiratoria máxima (PIM) no cambia entre el tercer trimestre y un mes después del parto. A su vez, Contreras et al⁶ tampoco observaron diferencias en la PIM entre determinaciones longitudinales realizadas a lo largo del embarazo y a los 6 meses del parto.

Volúmenes pulmonares estáticos

El desplazamiento hacia la derecha de la curva de la compliancia torácica determina cambios en los volúmenes estáticos (fig. 2), que han sido analizados en varios estudios longitudinales³⁰⁻³³.

Está perfectamente establecido que, a lo largo de la gestación, se produce un descenso del volumen de reserva espiratoria (ERV) entre el 8-40%, del volumen

residual (RV) entre el 7-22% y de la capacidad residual funcional (FRC) entre el 9,5-25%^{3,4,23,25,34}. Este último parámetro representa el equilibrio entre las fuerzas de retracción elástica del pulmón, que tienden a colapsarlo, y las de la caja torácica, que inducen la distensión pulmonar¹. Los cambios mencionados son precoces, pero empiezan a resultar significativos a partir del quinto o sexto mes de gestación^{30,32}. Se producen por el desplazamiento cefálico del diafragma^{3,4,25} y son potenciados por la obesidad y el decúbito supino^{5,35}.

El aumento del diámetro transversal de la caja torácica y la reducción de la fuerza muscular abdominal, con conservación de la fuerza diafragmática y de la musculatura torácica, son responsables de un incremento de la capacidad inspiratoria (IC), que es la suma del volumen corriente (V_T) y del volumen de reserva inspiratorio (IRV)³. El incremento de la IC es más manifiesto en el segundo y tercer trimestre y puede suponer entre un 4-15%^{23,24,33-34,36}.

Como consecuencia del aumento de la IC, la capacidad vital (VC) y la capacidad pulmonar total (TLC) no se modifican^{1,3,4} o se reducen levemente²⁵. A su vez, en el tercer trimestre se produce un descenso de la relación RV/TLC¹.

Volúmenes y flujos dinámicos

Diversos autores han estudiado el comportamiento de la curva flujo-volumen en el embarazo^{37,38}. En general, se considera que no existe variación gestacional de la capacidad vital forzada (FVC)^{24,39}, del flujo máximo espiratorio (PEF), de los flujos mesoespiratorios (MEF), del volumen espiratorio forzado en un segundo (FEV_1)^{33,34,36} y de la relación FEV_1/FVC ^{30,31,36-38}. Sin embargo, algunos autores³³ describen un incremento de la FVC y otros³⁴ un leve descenso. No existen dudas, no obstante, en que cuando la embarazada se coloca en decúbito supino disminuye el FEV_1 y el PEF³⁵.

La ventilación máxima voluntaria (VVM) se encuentra habitualmente reducida en la gestante, entre el 6-7%^{34,36}. Ello es debido a la disminución de la eficacia mecánica del tórax, por el desplazamiento del diafragma y el aumento del coste de oxígeno por unidad de trabajo realizada por los músculos respiratorios³⁴.

Resistencias

El comportamiento de la resistencia de la vía aérea (Raw) durante el embarazo no está bien definido. Algunos autores^{37,38,40} observan que no se modifica con respecto a los valores posteriores al parto. Otros⁴¹⁻⁴⁴ han referido que está reducida y, por el contrario, también se ha descrito su aumento⁴⁵. Del mismo modo se ha referido que la conductancia de la vía aérea (Gaw) puede estar elevada²⁴ o no modificarse³⁸ en el embarazo normal.

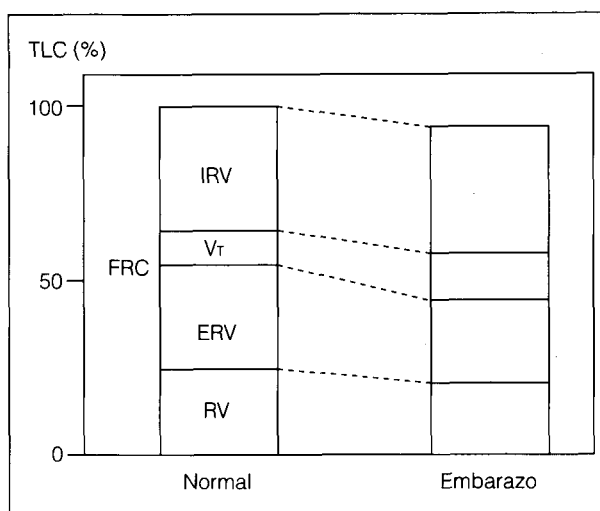


Fig. 2. Comportamiento de los volúmenes pulmonares estáticos en el embarazo. Explicación en el texto.

La resistencia total del sistema respiratorio, que engloba a la Raw y a la resistencia tisular, se reduce en la gestación⁴², probablemente por modificación del último sumando.

Distribución de la ventilación

A pesar de la hiperventilación fisiológica, las embarazadas presentan, en decúbito supino, una hipoxemia leve y un incremento del gradiente alvéolo-arterial de oxígeno en 5-10 mmHg^{14,46}. La explicación a este fenómeno ha sido atribuida al cierre de la pequeña vía aérea^{31,32,38,43,47}.

El volumen de cierre (CV) no cambia o se incrementa levemente en el embarazo^{25,31}, por lo que la capacidad de cierre (CC) tampoco varía, o incluso aumenta un poco a partir de las 18 semanas⁴³. La reducción de la FRC sin modificación de la CC origina el cierre de las vías aéreas, que alcanza una elevada proporción en el último mes de embarazo y es más evidente en supino⁴⁷. Por tanto, se produce una alteración de la relación ventilación-perfusión que justifica la hipoxemia⁴.

Difusión alveolocapilar

La capacidad de transferencia de monóxido de carbono (TLCO) no se modifica en el embarazo^{3,23,25} o se reduce levemente en el primer trimestre para estabilizarse después⁴⁸. Se ha descrito que el factor de membrana se mantiene estable²⁵ o se reduce ligeramente³⁷. También se ha referido un incremento de la TLCO durante el ejercicio, proporcional a la carga del mismo²⁵.

Ventilación y metabolismo basal

La ventilación minuto (V_E) se incrementa considerablemente en la mujer embarazada^{23,49}. El ascenso de

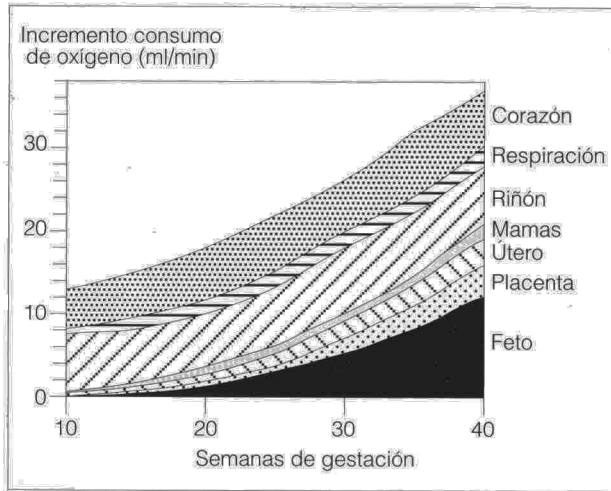
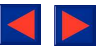


Fig. 3. Distribución del incremento en el consumo de oxígeno durante el embarazo. Tomada de Tenholder y South-Paul¹⁶.

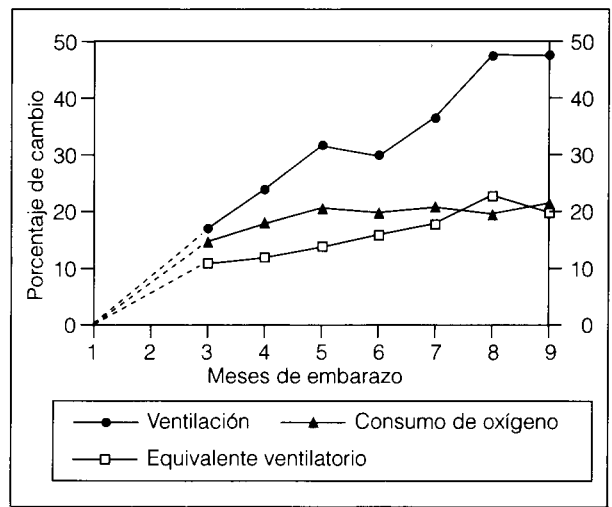


Fig. 4. Ventilación y consumo de oxígeno a lo largo de la gestación. Tomada de Prowse y Gaensler¹.

la V_E suele ser más manifiesto en la primera mitad de la gestación, ya que después aumenta la impedancia respiratoria por los cambios en la configuración del abdomen y de la pared torácica^{6,30}. Al final de la gestación, el aumento de la V_E puede cifrarse en un 20-65%^{1,3,5,36,50}. Existe una gran variabilidad en su comportamiento, probablemente debido a las distintas resistencias de los espirómetros utilizados para su medición⁵¹.

El volumen corriente (V_T) es el principal responsable del aumento de la V_E . La frecuencia respiratoria apenas se modifica en el embarazo⁵¹, mientras que el V_T se incrementa en un 40%^{3,25,52}. Los mecanismos que intervienen en el ascenso del V_T son la elevación diafragmática, la modificación de los volúmenes pulmonares, la hipervolemia, la mayor necesidad de oxígeno y, sobre todo, la posible estimulación hormonal de los centros respiratorios^{1,3}.

Dado que durante la gestación no se modifican los espacios muertos anatómico ni fisiológico³, la hiperventilación produce directamente un aumento de la ventilación alveolar, estimado entre el 70 y 80%^{3,51}.

El consumo de oxígeno (VO_2) basal también se encuentra elevado en la gestación⁵³. Experimenta un ascenso progresivo hasta las 32 semanas y se reduce en las 6-8 semanas posteriores al parto, mostrando una gran variabilidad individual⁵¹. El incremento porcentual oscila entre el 20 y 40%^{1,3,33,50,51}, con un aumento absoluto comprendido entre 74-106 ml/min^{51,54}.

La estimación del consumo de oxígeno en función del peso corporal ha planteado problemas de interpretación, puesto que la ganancia de peso de la madre es, sobre todo, a expensas de agua, que no consume oxígeno. A pesar de ello, se ha verificado un incremento del mismo. Spätling et al⁵¹ hallan un consumo de 4,2 ml/min/kg entre las 8-11 semanas, que asciende a 4,9 ml/min/kg cuando el embarazo está a término.

El incremento de la necesidad de oxígeno en el embarazo es debido a la hiperventilación, al aumento del volumen plasmático circulante, a la disminución de las resistencias vasculares periféricas, al efecto *shunt* de la circulación placentaria, al aumento de la temperatura corporal y, fundamentalmente, al desarrollo de nuevos tejidos maternos y fetales (fig. 3)^{51,52,55}.

En el embarazo se detecta una mayor producción de dióxido de carbono (VCO_2)^{33,34}. Ello es reflejo de la mayor contribución de los hidratos de carbono y de los aminoácidos al metabolismo aeróbico, puesto que la unidad fetoplacentaria utiliza sobre todo hidratos de carbono⁵³.

La relación de intercambio respiratorio (R), resultado del cociente VCO_2/VO_2 , sufre oscilaciones a lo largo de la gestación. Knuttgen y Emerson³³ hallaron valores de 0,84 en mujeres no grávidas, 0,91 en la gestación precoz, 0,85 a las 24 semanas y 0,91 en el puerperio. Otros autores⁵⁴ no registraron estas modificaciones. El aumento de la ventilación que experimenta la embarazada se considera que es superior al consumo de oxígeno³⁴. Por ello, la relación V_E/VO_2 o equivalente ventilatorio de oxígeno se incrementa (fig. 4)^{1,34,51}. No obstante, algunos autores encuentran que no varía⁵⁴ o que está reducido⁵².

Hemodinámica

La frecuencia cardíaca es un 18% superior durante la gestación⁵¹. Las resistencias vasculares periféricas disminuyen un 25-50% hasta las 24 semanas, y después se normalizan^{25,49}. Estos dos cambios, junto con el incremento del volumen sistólico, producen un aumento del gasto cardíaco (Q)^{3,33,56}. El ascenso del Q comienza en la octava semana y al final del embarazo es de un 30-50%⁴⁹. La variabilidad del Q entre la mayoría de los trabajos publicados está condicionada,

al menos en parte, por los distintos procedimientos empleados para su registro. Mediante dilución se ha comprobado que en mujeres no gestantes es de 5,0 l/min y a las 28-32 semanas del embarazo es de 7,0 l/min⁵⁷. Por el método de reinhalación de Fick, pasa de 2,6 l/min en mujeres no embarazadas a 4,7 l/min a las 20-26 semanas de la gestación⁵¹. Durante el tercer trimestre, la reducción del Q que se produce cuando la mujer se coloca en posición supina es debida a la compresión de la vena cava inferior⁵⁷.

Parece claro en la actualidad, que el incremento del volumen sistólico es debido al aumento del tamaño del ventrículo izquierdo, condicionado por los estrógenos⁵⁸.

Las presiones de la circulación derecha no se modifican en el embarazo²⁵. Sin embargo, se ha descrito una hipotensión posicional, por compresión de la cava, que reduce el retorno venoso, disminuye el volumen sistólico y, en consecuencia, el gasto cardíaco².

Intercambio y transporte gaseoso

Debido a la elevada ventilación minuto característica de la gestación, se produce un descenso de 4-7 mmHg en la $PACO_2$ ¹⁵ y de 6 mmHg en la presión venosa mixta de CO_2 ($PvCO_2$)⁵¹. La $PaCO_2$ oscila de 27 a 32 mmHg^{25,51}. Se alcanza así una situación de alcalosis respiratoria crónica, parcialmente compensada por incremento de las pérdidas de bicarbonato, que presenta concentraciones plasmáticas de 17-21 mEq/l³.

La PaO_2 se reduce levemente en la segunda mitad del embarazo²⁵. Aunque, en decúbito supino, descien- de en torno a 13 mmHg^{35,59}.

El gradiente alveoloarterial de oxígeno no se modifica²⁵ o se eleva al final de la gestación⁴⁶. Sin embargo, en el decúbito asciende considerablemente (14,3-20 mmHg)⁴⁶. No se ha descrito modificación del espacio muerto ni del *shunt* a lo largo del embarazo^{3,25}.

La sangre fetal se caracteriza por un pH en vena umbilical de 7,30-7,35, PO_2 26-32 mmHg y PCO_2 38-42 mmHg³. Los factores que determinan la transferencia placentaria de oxígeno son: mayor afinidad de la hemoglobina fetal por el oxígeno, mayor eficacia en su liberación periférica, mayor concentración de hemoglobina fetal y gran volumen sanguíneo umbilical³.

Respuesta al ejercicio

La reducción de la FRC y el incremento del VO_2 en las gestantes determinan una disminución de su reserva de oxígeno. Esto ha llevado a considerar que el ejercicio podría provocar una depleción de oxígeno y afectar al feto³. Diversos estudios han investigado los efectos agudos y a largo plazo del ejercicio en animales, sin hallar repercusión fetal^{60,61}. En seres humanos se han analizado sobre todo los efectos inmediatos.

La ventilación minuto se eleva más durante el ejercicio en las mujeres embarazadas que en las no gestantes^{3,54}. Además, el ascenso de la ventilación es más rápido y se alcanza antes la ventilación máxima^{25,62}.

Sin embargo, el valor absoluto de ventilación máxima no difiere entre las mujeres grávidas y no grávidas²⁵.

Cuando se analiza la respuesta del VO_2 al ejercicio, se debe considerar el tipo de ejercicio y la corrección con respecto al peso. En aquellas pruebas en las que la embarazada soporta su propio peso (cinta rodante), el consumo de oxígeno, en valor absoluto, es mayor durante la gestación, pero no lo es cuando se considera la relación VO_2/kg peso³. Tampoco el incremento del consumo de oxígeno es mayor durante el embarazo cuando la prueba de ejercicio se realiza en bicicleta^{3,49,63}.

Algunos estudios^{3,33,34} muestran que, durante el ejercicio, el equivalente ventilatorio de oxígeno se encuentra elevado en la gestación. Sin embargo, otros autores^{25,53} demuestran que no existen diferencias y concluyen que el embarazo no tiene un efecto marcado sobre la potencia aeróbica máxima.

La relación gasto cardíaco/consumo de oxígeno (Q/VO_2) es constante durante toda la gestación, por lo que se considera que el flujo adicional requerido por los músculos en ejercicio es aportado sin reducir el flujo uterino⁴⁹.

Control de la respiración durante el embarazo

Desde principios de siglo se ha observado que las mujeres hiperventilan durante la gestación. Este fenómeno ha sido atribuido a la progesterona, aun cuando en el campo de la experimentación animal existe una gran variedad interespecie. Su administración es capaz de producir un aumento de la ventilación en cobayas⁶⁴ y gatos⁶⁵. No tiene el mismo efecto sobre ponis, vacas, conejos, cabras o ratas⁶⁶⁻⁶⁸. Sin embargo, la administración conjunta de progesterona y estrógenos a ratas ooforectomizadas logra desencadenar hiperventilación⁶⁶.

Los estudios realizados sobre animales en estado de gravidez son menos numerosos. Las vacas, cabras y conejos mantienen una ventilación elevada durante su preñez^{67,68}; circunstancia que no acontece en las ratas⁶⁶.

Para explicar estas discrepancias se ha sugerido que podrían intervenir diferencias en las condiciones experimentales, en los niveles de progestágenos y en el número de receptores de progesterona⁶⁹.

A continuación revisaremos los datos disponibles sobre el patrón respiratorio y el control químico de la respiración en embarazadas y en situaciones que pueden ser extrapolables.

Patrón respiratorio e impulso inspiratorio central

La mayoría de la información disponible sobre el comportamiento del patrón respiratorio y del impulso inspiratorio central a lo largo del embarazo procede del campo de la experimentación animal.

Cuando se administra de modo conjunto estrógenos y progesterona a ratas, sufren un incremento del volumen corriente (V_T) y de la frecuencia respiratoria (f)⁶⁶. Estudios realizados en gatas preñadas demuestran, de

igual modo, un mayor V_T y una respiración más rápida⁷⁰.

El trabajo más importante realizado con mujeres embarazadas fue efectuado por Contreras et al⁶. Estudiaron a 18 mujeres a lo largo de su gestación y sólo en diez pudieron recoger datos después del parto. Durante la gestación se evidenciaba una mayor ventilación minuto, un mayor volumen corriente y un flujo inspiratorio medio más elevado⁶. Resultaba contradictorio que a lo largo del embarazo, mientras la progesterona se incrementaba de modo progresivo, todos los parámetros del patrón respiratorio se mantenían estables⁶. Al contrario de lo que sucedía en los modelos animales^{66,70}, no hallaron cambios en la frecuencia respiratoria ni en la relación $Ti/Ttot$ ⁶.

Contreras et al⁶ son los únicos autores que han analizado el comportamiento del impulso inspiratorio central en mujeres grávidas, determinado mediante la presión de oclusión ($P_{0,1}$). Es mayor en el embarazo que después del parto, aunque permanece estable durante toda la gestación⁶.

Respuesta a la hipercapnia

Se ha descrito que la administración de estrógenos y progesterona a ratas machos incrementa la ventilación (V_E) y la respuesta ventilatoria a la hipercapnia en tan sólo 5 días⁷¹.

La administración exógena a humanos muestra resultados más contradictorios. Regensteiner et al⁷² sometieron a 12 mujeres ooforectomizadas a una semana de tratamiento con cuatro pautas distintas (placebo, estrógenos, progestágenos o estrógenos con progestágenos). Las que recibieron la asociación de progestágenos y estrógenos presentaron un incremento de la respuesta ventilatoria a la hipercapnia⁷². Este hallazgo está en concordancia con lo referido por otros autores^{73,74} en similares condiciones.

Skatrud et al⁷⁵ trataron a 5 varones sanos no obesos con progestágenos durante 5 días. Al finalizar este período se registró una reducción de la $PaCO_2$, pero la respuesta de la ventilación al CO_2 , mediante estimulación por estado estable, no se modificó⁷⁵. Sutton et al⁷⁶ también trataron con progestágenos a 10 varones diagnosticados de síndrome de Pickwick. Observaron un incremento de la ventilación minuto (V_E) y una reducción de la $PaCO_2$, pero la respuesta ventilatoria a la estimulación hipercápnic no se incrementó⁷⁶.

El estudio de la respuesta al CO_2 durante el ciclo menstrual permite una aproximación, aunque a menor escala, al embarazo, puesto que durante la fase lútea se produce un considerable ascenso de la progesterona. Dutton et al⁷⁷ observaron en 20 mujeres sanas que, durante la fase lútea, existía una mayor respuesta ventiladora a la hipercapnia que en la fase folicular, pese a que el umbral de respuesta al CO_2 no se modificaba⁷⁷. Shoene et al⁷⁸ obtuvieron resultados similares. Munakata et al⁷⁹ demostraron en 11 mujeres asmáticas que, durante la fase lútea, no sólo es elevada la respuesta ventilatoria a la hipercapnia, sino también la respuesta del impulso inspiratorio central ($P_{0,1}$).

Pocos autores han valorado directamente en mujeres embarazadas la respuesta de la ventilación frente a la hipercapnia^{3,54}. No hemos encontrado estudios referentes al comportamiento del impulso inspiratorio ($P_{0,1}$) ante el CO_2 en la mujer grávida.

Pernoll et al⁵⁴ describieron una mayor respuesta ventilatoria a la hipercapnia en el tercer trimestre de la gestación, con respecto a después del parto.

Liberatore et al⁴¹ realizaron un estudio transversal en el que incluían un grupo de mujeres en el primer trimestre del embarazo, otro en el tercero y otro grupo de mujeres no grávidas. Apreciaron que la respuesta ventilatoria al CO_2 era mayor en las mujeres que se encontraban en el tercer trimestre del embarazo, con respecto a voluntarias no grávidas. Sin embargo, no evidenciaron diferencias entre el primer y el tercer trimestre³. Este hallazgo lo atribuyen a la existencia de una limitación mecánica, que se intensifica a medida que el embarazo progresa. No obstante, resulta llamativo que en sus grupos no existen diferencias, en parámetro alguno, de la mecánica pulmonar entre el primer y el tercer trimestre de gestación³.

Respuesta a la hipoxia

La principal fuente de información en este campo también la constituyen los animales de experimentación, con resultados en algún modo discordantes. La administración de progestágenos a ratas incrementa su respuesta ventilatoria hipóxica, según algunos autores⁸⁰; otros hallan que la sensibilidad a la hipoxia no se modifica⁶⁹.

Hannhart et al⁸¹ comprobaron que la respuesta de la ventilación a la hipoxia en gatas castradas sólo se eleva si reciben estrógenos y progesterona, mientras que la respuesta neural se intensifica al ser tratadas únicamente con progesterona.

En otro trabajo, Hannhart et al⁷⁰ analizaron la respuesta a la hipoxia en un grupo de gatas preñadas frente a un grupo control. Registraron la ventilación y el impulso neural mediante electrodos bipolares situados en el nervio del cuerpo carotídeo. Las gatas preñadas mostraron una mayor respuesta ventilatoria y neural a la hipoxia⁷⁰.

La administración de hormonas constituyó una primera fuente de información en seres humanos. Sutton et al⁷⁶ observaron un incremento de la respuesta ventilatoria a la hipoxia isocápnic progresiva en 10 varones con síndrome de Pickwick que recibían progestágenos. Regensteiner et al⁷², al igual que otros autores^{73,74}, confirmaron el incremento de la ventilación ante la hipoxia en mujeres posmenopáusicas que recibían estrógenos y progestágenos.

Estudios realizados en mujeres durante el ciclo menstrual ofrecen resultados dispares. Shoene et al⁷⁸ y White et al⁸² detectan una mayor respuesta ventilatoria hipóxica en la fase lútea. Sin embargo, Munakata et al⁷⁹ no aprecian un ascenso de la ventilación ni de la $P_{0,1}$, superior a la fase folicular.

En mujeres embarazadas, Pernoll et al⁵⁴ y Moore et al⁸³ registran una mayor respuesta ventilatoria hipóxi-



ca. Ninguno de ellos analiza el comportamiento de la $P_{0,1}$.

Los datos mencionados reflejan el reducido conocimiento del que disponemos en cuanto al control de la respiración en el embarazo. La información procedente del campo animal debería ser interpretada con gran cautela por las conocidas diferencias interespecie. La administración de progestágenos permite valorar una respuesta aguda, pero no crónica, como sucede en el embarazo. De igual modo, los registros efectuados en el ciclo menstrual pueden no ser equiparables al embarazo, puesto que el incremento hormonal durante la fase lútea es más recortado en tiempo y amplitud.

Los trabajos en los que se ha valorado el control de la respiración directamente en mujeres gestantes son escasos, con números de casos muy reducidos. La mayoría se basan en un diseño transversal y valoran aspectos aislados del control de la respiración, no la respuesta global (patrón respiratorio, impulso inspiratorio central, respuesta a la hipercapnia y respuesta a la hipoxia). Ninguno registra la respuesta del impulso inspiratorio a la hipercapnia o a la hipoxia, y sólo uno de ellos estudia la $P_{0,1}$ basal⁶.

Conclusión

A modo de resumen, se puede considerar que el embarazo tiene dos efectos primordiales sobre el aparato respiratorio, uno tardío y otro precoz. Reduce la distensibilidad del sistema respiratorio, con lo que disminuye la capacidad residual funcional en los últimos meses de gestación. Desde las primeras semanas de gravidez, incrementa la ventilación minuto, posiblemente por una mayor sensibilidad de los quimiorreceptores inducida por la progesterona.

BIBLIOGRAFÍA

1. Prowse CM, Gaensler EA. Respiratory and acid-base changes during pregnancy. *Anesthesiology* 1965; 26: 381-392.
2. Camann WR, Ostheimer GW. Physiological adaptations during pregnancy. *Int Anesthesiol Clin* 1990; 28: 2-10.
3. Elkus R, Popovich J Jr. Respiratory physiology in pregnancy. *Clin Chest Med* 1992; 13: 555-565.
4. Weinberger SE, Weiss ST, Cohen WR, Weiss JW, Johnson TS. Pregnancy and the lung. *Am Rev Respir Dis* 1980; 121: 559-581.
5. Bonica JJ. Maternal respiratory changes during pregnancy and parturition. *Clin Anesthesia* 1974; 10: 1-19.
6. 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: 837-841.
7. Turner AF. The chest radiograph in pregnancy. *Clin Obstet Gynecol* 1975; 18: 65-74.
8. Phippard AF, Horvath JS, Glynn EM. Circulatory adaptation to pregnancy - Serial studies of hemodynamics, blood volume, renin and aldosterone in the baboon. *J Hypertens* 1986; 4: 773-779.
9. Schrier FW. Pathogenesis of sodium and water retention in high-output and low-output cardiac failure, nephrotic syndrome, cirrhosis, and pregnancy. *N Engl J Med* 1988; 319: 1.127-1.134.
10. Hughes CW, Popovich J Jr. Pinpointing the cause of respiratory crises in pregnancy. *J Crit Ill* 1990; 5: 559-576.
11. Botella Llusia J, Clavero Núñez JA. Endocrinología de la gestación. En: Botella Llusia J, Clavero Núñez JA, editores. *Tratado de Ginecología*. Tomo I (13.ª ed.). Barcelona: Editorial Científico-médica, 1982; 239-263.
12. Vilardell E. Enfermedades de las gónadas. En: Farreras Valenti P, Rozman C, editores. *Medicina Interna*. Tomo II (11.ª ed.). Barcelona: Ediciones Doyma, 1988; 1.948-1.970.
13. Yannone ME, McCurdy JR, Goldfien A. Plasma progesterone levels in normal pregnancy, labor and puerperium. *Am J Obstet Gynecol* 1968; 101: 1.058-1.061.
14. Guyton AC. *Tratado de fisiología médica*. Parte XIII (5.ª ed.). Madrid: Editorial Interamericana, 1983; 1.205-1.223.
15. Lyons HA, Antonio R. The sensitivity of the respiratory center in pregnancy and after the administration of progesterone. *Trans Assoc Am Physicians* 1959; 72: 173-180.
16. Tenholder MF, South-Paul JE. Dyspnea in pregnancy. *Chest* 1989; 96: 381-388.
17. Shaw JO, Moser KM. The current status of prostaglandins and the lungs. *Chest* 1975; 68: 75-80.
18. Hyman AL, Spannhake EW, Kadowitz PJ. Prostaglandins and the lung: State of art. *Am Rev Respir Dis* 1978; 117: 111-136.
19. Ling WY, Marsh JM, LeMarie WJ. Adenosine-3', 5'-monophosphate in the plasma from human pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab* 1977; 44: 514-519.
20. Kopp L, Paradiz G, Tucci JR. Urinary excretion of cyclic 3',5'-adenosine monophosphate and cyclic 3',5'-guanosine monophosphate during and after pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab* 1977; 44: 590-594.
21. Simon PM, Schwartzstein RM, Weiss JW, Fencel V, Tegtsoonian M, Weinberger SE. Distinguishable types of dyspnea in patients with shortness of breath. *Am Rev Respir Dis* 1990; 142: 1.009-1.014.
22. Brien TG, Dalrymple IJ. A longitudinal study of the free cortisol index in pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol* 1976; 83: 361-367.
23. Turner ES, Greenberger PA, Patterson R. Management of the pregnant asthmatic patient. *Ann Intern Med* 1980; 6: 905-918.
24. Gee JBL, Packer BS, Millen JE, Robin ED. Pulmonary mechanics during pregnancy. *J Clin Invest* 1967; 46: 945-952.
25. Le Merre C, Préfaut Ch. Grossesse et fonction respiratoire. *Rev Mal Respir* 1988; 5: 249-254.
26. Marx GF, Murthy PK, Orkin LR. Static compliance before and after vaginal delivery. *Br J Anaesth* 1970; 42: 1.100-1.104.
27. Ciappi G, Pistelli R, Valente S, Lini A, De Benedetto F, Moneta E. Mechanical properties of the thorax and airways in normal and obese pregnant women. *Bull Europ Physiopath Resp* 1977; 13: 85-86.
28. Sharp JT. The chest wall and respiratory muscles in obesity pregnancy, and ascites. En: Roussos C, Macklem PT, editores. *The thorax*. Nueva York: M. Dekker Inc., 1985; 999-1.002.
29. Gilroy RJ, Manfura BT, Lavieti MH. Rib cage and abdominal volume displacements during breathing in pregnancy. *Am Rev Respir Dis* 1988; 137: 668-672.
30. Alailly AB, Carroll KB. Pulmonary ventilation in pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol* 1978; 85: 518-524.
31. Baldwin GR, Moorthi DS, Whelton JA et al. New lung functions and pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1977; 127: 235-239.
32. Craig DB, Toole MA. Airway closure in pregnancy. *Canad Anaesth Soc J* 1975; 22: 665-672.
33. Knuttgen HG, Emerson K Jr. Physiological response to pregnancy at rest and during exercise. *J Appl Physiol* 1974; 36: 549-553.
34. Berry MJ, McMurray RG, Katz VL. Pulmonary and ventilatory responses to pregnancy, immersion and exercise. *J Appl Physiol* 1989; 66: 857-862.
35. Norregaard O, Schultz P, Ostergaard A, Dahl R. Lung function and postural changes during pregnancy. *Respir Med* 1989; 83: 467-470.
36. Cugell DW, Frank NR, Gaensler EA, Badger TL. Pulmonary function in pregnancy. I. Serial observations in normal women. *Am Rev Tuberc Pulm Dis* 1953; 67: 568-597.
37. Gazioglu K, Kaltreider NL, Rosen M, Yu PN. Pulmonary function during pregnancy in normal women and in patients with cardiopulmonary disease. *Thorax* 1970; 25: 445-450.
38. Milne JA, Mills RJ, Howie AD, Pack AI. Large airways function during normal pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol* 1977; 84: 448-451.

39. Hong SK, Ting EY, Rahn H. Lung volumes at different depths of submersion. *J Appl Physiol* 1960; 15: 550-553.
40. Kerr JH. Bronchopulmonary resistance in pregnancy. *Canad Anaesth Soc J* 1961; 8: 347-355.
41. Liberatore SM, Pistelli R, Patalano F, Moneta E, Incalzi RA, Ciappi G. Respiratory function during pregnancy. *Respiration* 1984; 46: 145-150.
42. Lehmann V. Dyspnea in pregnancy. *J Perinat Med* 1975; 3: 154-160.
43. Garrard GS, Littler WA, Redman CWG. Cosing volume during normal pregnancy. *Thorax* 1978; 33: 488-492.
44. Fishburne JI. Physiology and disease of the respiratory system in pregnancy. *J Reprod Med* 1979; 22: 177-189.
45. Krumholz RA. Pulmonary diffusing capacity, capillary blood volume, lung volumes, and mechanics of ventilation in early and late pregnancy. *J Lab Clin Med* 1964; 63: 648-655.
46. Awe RJ, Nicotra B, Newson TD, Viles R. Arterial oxygenation and alveolo-arterial gradients in term pregnancy. *Obstet Gynecol* 1979; 53: 182-186.
47. Russell IF, Chambers WA. Closing volume in normal pregnancy. *Br J Anaesth* 1981; 53: 1.043-1.047.
48. Milne JA, Mills RJ, Coutts JRT, McNaughton MC, Moran F, Pack AI. The effects of human pregnancy on the pulmonary transfer factor for carbon monoxide as measured by the single breath method. *Clin Sci Mol Med* 1977; 53: 271-276.
49. Sady SP, Carpenter MW, Thompson PD, Sady MA, Haydon B, Constan DR. Cardiovascular response to cycle exercise during and after pregnancy. *J Appl Physiol* 1989; 66: 336-341.
50. Eliasson AH, Phillips YY, Stajduhar KC, Carome MA, Cowsar JD. Oxygen consumption and ventilation during normal labor. *Chest* 1992; 102: 467-471.
51. Spätling L, Fallenstein F, Huch A, Huch R, Rooth G. The variability of cardiopulmonary adaptation to pregnancy at rest and during exercise. *Br J Obstet Gynecol* 1992; 99: Supl 8: 1-40.
52. Artal R, Wiswell R, Romen Y, Dorey F. Pulmonary response to exercise in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1986; 154: 378-383.
53. Lotgering FK, Van Doorn MB, Struijk PC, Pool J, Wallenburg HCS. Maximal aerobic exercise in pregnant women: Heart rate, O₂ consumption, CO₂ production, and ventilation. *J Appl Physiol* 1991; 70: 1.016-1.023.
54. Pernoll ML, Metcalfe J, Kovach PA, Wachtel R, Dunham MJ. Ventilation during rest and exercise in pregnancy and postpartum. *Respir Physiol* 1975; 25: 295-310.
55. Metcalfe I, McAnalty IH, Ueland K. Cardiovascular physiology. *Clin Obstet Gynecol* 1981; 24: 693-710.
56. Brownell LG, West P, Kryger MH. Breathing during sleep in normal pregnant women. *Am Rev Respir Dis* 1986; 133: 38-41.
57. Ueland K, Novy MJ, Peterson EN, Metcalfe J. Maternal cardiovascular dynamics. IV. The influence of gestational age on the maternal cardiovascular response to posture and exercise. *Am J Obstet Gynecol* 1969; 104: 856-864.
58. Morton MJ, Metcalfe J. Changes in maternal hemodynamics during pregnancy. En: Artal R, Wiswell RA, editores. *Exercise in pregnancy*. Baltimore: Williams & Williams, 1986: 113-125.
59. Kamban JR, Handte RE, Brown WR, Smith BE. Effect of pregnancy on oxygen dissociation. *Anesthesiology* 1983; 59 Supl: A395.
60. Bonds DR, Delivoria-Papadopoulos M. Exercise during pregnancy - Potential fetal and placental metabolic effects. *Ann Clin Lab Sci* 1985; 15: 91-99.
61. Gorski J. Exercise during pregnancy: Maternal and fetal responses. A brief review. *Med Sci Sports Exerc* 1985; 17: 407-416.
62. Edwards MJ, Metcalfe J, Dunham MJ et al. Accelerated respiratory response to moderate exercise in late pregnancy. *Respir Physiol* 1981; 45: 229-241.
63. McMurray RG, Hackney AC, Katz VL, Gall M, Watson WJ. Pregnancy-induced changes in the maximal physiological responses during swimming. *J Appl Physiol* 1991; 71: 1.454-1.459.
64. Hohimer AR, Hart MV, Resko JA. The effect of castration and sex steroids on ventilatory control in male guinea pigs. *Respir Physiol* 1985; 61: 383-390.
65. Bayliss DA, Millhorn DE, Gallman EA, Cidowski JA. Progesterone stimulates respiration through a central nervous system steroid receptor-mediated mechanism in cat. *Proc Natl Acad Sci* 1987; 84: 7.788-7.792.
66. Brodeur P, Mockus M, McCullough R, Moore LG. Progesterone receptors and ventilatory stimulation by progestin. *J Appl Physiol* 1986; 60: 590-595.
67. Keith IM, Bisgard GE, Manohar M, Klein J, Bullard VA. Respiratory effects of pregnancy and progesterone in jersey cows. *Respir Physiol* 1982; 50: 351-358.
68. Smith CA, Kellogg RH. Ventilatory response of rabbits and goats to chronic progesterone administration. *Respir Physiol* 1980; 39: 383-391.
69. Kimura H, Mikami M, Kuriyama T, Fukuda Y. Effect of a synthetic progestin on ventilatory response to hypoxia in anesthetized cats. *J Appl Physiol* 1989; 67: 1.754-1.758.
70. Hannhart B, Pickett CK, Weil JV, Moore LG. Influence of pregnancy on ventilatory and carotid body neural output responsiveness to hypoxia in cats. *J Apple Physiol* 1989; 67: 797-803.
71. Tatsumi K, Mikami M, Kuriyama T, Fukuda Y. Respiratory stimulation by female hormones in awake male rats. *J Appl Physiol* 1991; 71: 37-42.
72. Regensteiner JG, Woodard D, Hagerman DD et al. Combined effects of female hormones and metabolic rate on ventilatory drive in women. *J Appl Physiol* 1989; 66: 808-813.
73. Schoene RB, Pierson DJ, Lakshminarayan S, Shrader DL, Butler J. Effects of medroxyprogesterone acetate on respiratory drives and occlusion pressure. *Bull Eur Physiopathol Respir* 1980; 16: 645-653.
74. Zwillich CW, Natalino MR, Sutton FD, Weil JV. Effects of progesterone on chemosensitivity in normal men. *J Clin Med* 1978; 92: 262-269.
75. Skatrud JB, Dempsey JA, Kaiser DG. Ventilatory response to medoxyprogesterone acetate in normal subjects: time course and mechanism. *J Appl Physiol* 1978; 44: 939-944.
76. Sutton FD, Zwillich CW, Creagh CE, Pierson DJ, Weil JV. Progesterone for outpatient treatment of Pickwickian syndrome. *Ann Intern Med* 1975; 83: 476-479.
77. Dutton K, Blanksby BA, Morton AR. CO₂ sensitivity changes during the menstrual cycle. *J Appl Physiol* 1989; 67: 517-522.
78. 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: 1.433-1.436.
79. Munakata M, Yamamoto H, Akiyama Y, Inaba 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: 1.718-1.722.
80. Kimura H, Tojima H, Kobayashi T, Kuriyama T, Fukuda Y. Attenuation of hypoxic ventilatory depression and augmentation of CO₂ chemosensitivity by a synthetic progesterone. *Am Rev respir Dis* 1987; 135 Supl: A368.
81. Hannhart B, Pickett CK, Moore LG. Effects of estrogen and progesterone on carotid body neural output responsiveness to hypoxia. *J Appl Physiol* 1990; 68: 1.909-1.916.
82. White DP, Douglas NJ, Pickett CK, Weil JV, Zwillich CW. Sexual influence on the control of breathing. *J Appl Physiol* 1983; 54: 874-879.
83. Moore LG, McCullough RE, Weil JV. Increased HVR in pregnancy: Relationship to hormonal and metabolic changes. *J Appl Physiol* 1987; 62: 158-163.