



Universidad Nacional Autónoma de México

Facultad de Medicina

Secretaría de Salud

Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias
"Ismael Cosío Villegas"

**Variabilidad de la respuesta ventilatoria a la hipoxia e
hipercapnia agudas de sujetos sanos a 2240 metros sobre el
nivel del mar**

Tesis
para obtener el grado de médico especialista en:
Neumología

Presenta:
Dra. Yetlanezi Citlalli Hernández Romero

Tutora y asesora de tesis:
Dra. Martha Guadalupe Torres Fraga



Ciudad de México, Noviembre 2020



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas

Tesis Digitales

Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©

PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Secretaría de Salud
Dirección de enseñanza
Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias, Ismael Cosío Villegas
Neumología



Dr. Juan Carlos Vázquez García

Director de Enseñanza
Profesor Titular de la Especialidad de Neumología



Dra. Margarita Fernández Vega

Subdirectora de Enseñanza



Dra. María del Carmen Cano Salas

Jefa del Departamento de Formación de Posgrado



Dra. Martha Guadalupe Torres Fraga

Asesora y tutora de tesis para obtener el título de especialista en Neumología
Responsable de la Unidad de Medicina de Sueño del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias

AGRADECIMIENTOS

Agradezco a mis padres, Elvia y Alfredo, por ser mi principal motor. Gracias por brindarme todo lo necesario para llegar a este momento de mi vida, al lugar en donde estoy y por haber hecho de mi, la mujer en la que me he convertido, sin ustedes, nada de esto habría sido posible. Gracias por estar en cada momento de mi vida, en mis triunfos y en mis derrotas, por alentarme a levantarme y seguir siempre adelante, con el mejor esfuerzo y los mejores principios. Gracias por todos los sacrificios que han hecho por apoyarme, por todo su amor, sus palabras, sus abrazos, por cuidarme, y sobre todo, por creer en mí más que nadie.

Gracias a mis hermanos, Itzel y Luis, por ser mis mejores amigos, por jamás dejarme sola y por ser mi ejemplo a seguir, gracias por darme el mejor regalo de la vida, mis sobrinos, quienes a su corta edad llenan de amor mi vida y son un impulso más para seguir adelante.

Gracias a mi novio, Alejandro, por estar siempre conmigo, desde el inicio y hasta el final de la especialidad, gracias por tu amor incondicional, por siempre creer en mí, por impulsarme a ser mejor cada día, por tus palabras de aliento cuando caían los ánimos, gracias por recorrer este camino juntos y no desistir ante las adversidades, sin ti, esto no hubiera sido lo mismo.

Gracias a mi tutora y asesora de tesis, Dra. Martha, por su gran apoyo, gracias por haber sido una parte tan importante en mi formación, por estar conmigo y confiar en mí, por sus grandes enseñanzas, por ser una inspiración y un gran ejemplo a seguir, por esas charlas en su oficina, por escucharme, por esas risas, esos consejos y esos buenos momentos.

Gracias al Dr. Rogelio Pérez Padilla por todo su apoyo, por su guía, por ser un gran maestro cada año, por enseñarnos todo lo posible, por preocuparse por nosotros cada día y por ser ese gran ser humano al que admiro muchísimo.

Gracias a mis compañeros de generación por recorrer juntos este camino, pero sobre todo, gracias a esas grandes amigas que me dejó la residencia, Karen, Katia y Paula, sin ustedes nada hubiera sido igual, gracias por todos los excelentes momentos que pasamos juntas, por los ánimos, los abrazos, el no dejarnos caer nunca la una a la otra, por los regaños cuando se ameritaba y por el apoyo incondicional en el ámbito profesional y fuera de él.

Gracias a todos y cada uno de los maestros que formaron parte crucial en mi formación como especialista, por todas sus enseñanzas, sus consejos, sus palabras de aliento y por estar a cada paso hasta el final.

Gracias al departamento de enseñanza por la gran labor que realizan día con día, año con año, por ser parte fundamental del crecimiento y formación de cada generación de especialistas, gracias por todo su apoyo y dirección.

Y finalmente, gracias al Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias, por haber sido mi segunda casa todo este tiempo, por todo lo que me dio estos maravillosos 4 años, por todas sus enseñanzas, por haber sido el lugar perfecto para formarme y crecer como profesionista y como persona.

¡MUCHAS GRACIAS!

ÍNDICE

1. RESUMEN	7
2. MARCO TEÓRICO	9
2.1. ELEMENTOS DEL CONTROL RESPIRATORIO	9
2.2. PRUEBAS PARA EVALUACIÓN DEL CONTROL RESPIRATORIO	24
2.3. INFLUENCIA DE LA ALTITUD SOBRE EL CONTROL DE LA RESPIRACIÓN	27
3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	34
4. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	34
5. JUSTIFICACIÓN	35
6. HIPÓTESIS	35
7. OBJETIVOS	36
7.1. OBJETIVO GENERAL	36
7.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS	36
7.3. OBJETIVO SECUNDARIO	36
8. METODOLOGÍA	37
8.1. TIPO DE ESTUDIO	37
8.2. LUGAR DE ESTUDIO	37
8.3. DESCRIPCIÓN DE LA POBLACIÓN DE ESTUDIO	37
8.4. PROCEDIMIENTOS DEL ESTUDIO	37
8.5. NÚMERO NECESARIO DE SUJETOS DE INVESTIGACIÓN	43
8.6. CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN	43
8.7. CAPTURA, PROCESAMIENTO, ANÁLISIS E INTERPRETACIÓN DE LA INFORMACIÓN	44
8.8. CONSIDERACIONES ÉTICAS	45
9. RESULTADOS	46
9.1. REPETIBILIDAD EN LAS PRUEBAS DE RESPUESTA VENTILATORIA	49
9.2. ACUERDO EN LAS MEDICIONES REPETIDAS DE LAS PRUEBAS DE RETO VENTILATORIO	51
9.3. RESPONDEDORES Y NO RESPONDEDORES	53
9.4. FRECUENCIA DE SÍNTOMAS DURANTE LAS PRUEBAS DE RETO	61

10. DISCUSIÓN	62
10.1. INFLUENCIA GENÉTICA EN LA RESPUESTA VENTILATORIA A ESTÍMULOS QUÍMICOS	63
10.2. INFLUENCIA DEL GÉNERO EN LA RESPUESTA VENTILATORIA A ESTÍMULOS QUÍMICO	66
10.3. INFLUENCIA HORMONAL EN LA RESPUESTA VENTILATORIA A ESTÍMULOS QUÍMICOS	69
10.4. INFLUENCIA DE LA ALTITUD EN LA RESPUESTA VENTILATORIA A ESTÍMULOS QUÍMICOS	73
10.5. CONDICIONES Y/O PATOLOGÍAS QUE MODIFICAN LA RESPUESTA VENTILATORIA A ESTÍMULOS QUÍMICOS	77
10.5.1. SUEÑO	77
10.5.2. ENFERMEDADES NEUROMUSCULARES	79
10.5.3. ENFERMEDAD PULMONAR OBSTRUCTIVA CRÓNICA	80
10.5.4. TABAQUISMO	81
10.5.5. ASMA	83
10.5.6. SÍNDROME DE HIPOVENTILACIÓN OBESIDAD	84
11. LIMITACIONES Y FORTALEZAS	86
12. CONCLUSIONES	87
13. ANEXOS	88
14. REFERENCIA BIBLIOGRÁFICA	90

1. RESUMEN

INTRODUCCIÓN: El control de la respiración es un sistema que reúne elementos de control y elementos controlados. Dicho sistema responde a la entrada de receptores neuronales y químicos, los centros respiratorios en el sistema nervioso central integran estas señales y proporcionan impulso neuronal a los músculos respiratorios o efectores. 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 y hasta ahora no existían reportes del comportamiento de estas mediciones respecto a su variabilidad individual.

MÉTODOS: Se midió la respuesta ventilatoria a la hipoxia eucápnica y a la hipercapnia hiperóxica en sujetos sanos, aclimatados a una altitud de 2240 m sobre el nivel del mar, de acuerdo a la técnica publicada por Read en 1966 y conocida como el método de *bag in box*; se calculó la pendiente de respuesta en volumen minuto, ante la hipoxemia eucápnica aguda e hipercapnia hiperóxica aguda y se describió la sintomatología presentada durante los retos. Para evaluar la variabilidad individual en las pruebas, se realizó un reto de respuesta ventilatoria a la hipoxia y uno a la hipercapnia durante una sola sesión y se realizó un segundo reto con 24 horas de diferencia.

RESULTADOS: Se estudiaron un total de 44 sujetos. El 43% de los sujetos fueron mujeres y 57% hombres. En la prueba de reto hipercápnico, la pendiente de respuesta ventilatoria global resultó con una mediana de 2.59 (1.67-3.9) L/min/mmHg, mientras que en la prueba de reto hipoxémico fue de 1.41 (0.6 – 2.23) L/min/% de desaturación. Se encontró una menor pendiente de respuesta en la prueba de hipoxemia en las mujeres, la cual resultó estadísticamente significativa, mientras que no fue así en

la prueba de hipercapnia. El coeficiente de correlación de Lin resultó en CCC de 0.801 (IC 0.7 - 0.91 $p < 0.001$) y de 0.802 (IC 0.7 - 0.91 $p < 0.001$) para las pruebas de hipercapnia e hipoxemia, respectivamente. La diferencia de medias por el método de Bland y Altman fue de 0.08 con un IC95% de -2.04 a 1.88 para hipercapnia y de 0.007 con un IC95% de -1.47 a 1.46 para hipoxemia. Tomando un valor de corte de 1 L/min de respuesta a cada unidad de reto, el acuerdo general de las mediciones fue de 95.2% para hipercapnia y 80.5% en hipoxemia por el método de Kappa de Cohen.

CONCLUSIONES:

La concordancia en las mediciones repetidas de respuesta ventilatoria a estímulos químicos agudos es buena. En general, la respuesta a la hipercapnia mostró una mejor repetibilidad que la hipoxemia y a su vez, esta respuesta es menor en las mujeres respecto a los hombres. Aunque la variabilidad de la respuesta individual es amplia en algunos sujetos, el acuerdo para definir respuesta o no, es aceptable, lo que sugiere que realizar mediciones únicas es confiable para categorizar a los individuos.

2. MARCO TEÓRICO

La respiración proporciona oxígeno a los tejidos y retira el dióxido de carbono. Las cuatro funciones principales de la respiración son¹:

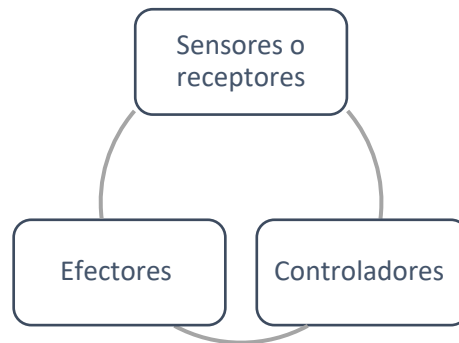
- 1) Ventilación pulmonar, que se refiere al flujo de entrada y salida de aire entre la atmósfera y los alvéolos pulmonares.
- 2) Difusión de oxígeno y de dióxido de carbono entre los alvéolos y la sangre.
- 3) Transporte de oxígeno y de dióxido de carbono en la sangre y los líquidos corporales hacia las células de los tejidos corporales y desde las mismas.
- 4) Regulación de la ventilación y otras facetas de la respiración.

2.1. Elementos del control respiratorio.

Todas las funciones celulares del cerebro y el cuerpo están influenciadas por el pH. Debido a que el dióxido de carbono producido metabólicamente está en equilibrio rápido con H^+ y puede eliminarse mediante ventilación pulmonar, el control dinámico de la respiración por dióxido de carbono proporciona un mecanismo homeostático importante para la regulación aguda del estado ácido base.

Hay tres clases de mecanismos neuronales implicados en la correspondencia de la producción metabólica de dióxido de carbono con su eliminación por los pulmones: los quimorreflejos, el comando central y la retroalimentación neuronal de los músculos.²

El control de la respiración se encuentra dividido en elementos de control y elementos controlados. Estos elementos que intervienen en el control de la respiración son:^{3,4}



Los mecanismos de control respiratorio responden a la entrada de los receptores neuronales y químicos, los centros respiratorios en el sistema nervioso central integran estas señales y proporcionan impulso neuronal a los músculos respiratorios o efectores.

Normalmente el sistema nervioso ajusta la velocidad de ventilación alveolar casi exactamente a las demandas del cuerpo, de modo que la presión de oxígeno y la presión de dióxido de carbono en la sangre arterial apenas se alteren incluso durante el ejercicio intenso y la mayoría de los demás tipos de agresión respiratoria.

Los centros respiratorios se activan cuando reciben estímulos de receptores periféricos, situados a lo largo del cuerpo y que van a estar evaluando la situación química, en sangre y tejidos. Los receptores fundamentales que van a transmitir información a los centros respiratorios son: quimorreceptores, mecanorreceptores respiratorios y mecanorreceptores periféricos.⁵

Los centros respiratorios son los encargados de generar el ritmo respiratorio basal, procesar la información de los sensores y modificar, en consecuencia, su nivel de actividad. El ritmo respiratorio es

generado por la acción coordinada de neuronas inspiratorias, post-inspiratorias y espiratorias, que forman parte de una red central generadora del ritmo respiratorio.

La respiración en mamíferos depende de una red neuronal localizada bilateralmente en el bulbo raquídeo y la protuberancia del tronco encefálico, encargada de controlar el ritmo respiratorio, proporciona un patrón de respiración ideal a las neuronas promotoras bulboespinales, 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. Esta red comprende tres grupos de neuronas interconectadas entre sí: el grupo respiratorio pontino, localizado dorsalmente en la porción superior de la protuberancia, y que controla principalmente la frecuencia y la profundidad de la respiración, el grupo respiratorio dorsal, localizado en la porción ventral del bulbo, que produce principalmente la inspiración y los grupos respiratorios ventrales, localizados en la parte ventrolateral del bulbo, que producen principalmente la espiración.^{3,6}

El grupo respiratorio pontino incluye el centro neumotáxico que tiene varias funciones de control de la respiración, incluyendo el *timing* de fase respiratoria y reflejos integrados iniciados por mecanorreceptores pulmonares, el cual está compuesto por neuronas que se agrupan en dos núcleos, situados en la parte rostral de la protuberancia: el núcleo parabraquial medial y el núcleo de Kölliker-Fuse, localizado dorsolateral, los cuales se encargan de modular los centros respiratorios bulbares, pues la estimulación de las neuronas del centro neumotáxico desactiva la inspiración, controla el punto de desconexión de la rampa inspiratoria, controlando de esta manera la duración de la fase de llenado del ciclo pulmonar, regula el volumen inspiratorio y, en consecuencia, la frecuencia respiratoria. Cuando la señal neumotáxica es intensa, la inspiración podría durar tan sólo 0.5 segundos, con lo que los pulmones

sólo se llenarían ligeramente, cuando la señal neumotóxica es débil, la inspiración podría continuar durante 5 segundos o más, llenando de esta manera los pulmones con una gran cantidad de aire, y el centro apnéustico, formado por una red neuronal difusa, ubicada en la formación reticular, es el centro o lugar de proyección e integración de diferentes tipos de información aferente, que pueden finalizar la inspiración.¹

El grupo respiratorio dorsal, tiene la función más importante en el control de la respiración y se extiende a lo largo de la mayor parte de la longitud del bulbo raquídeo. La mayor parte de sus neuronas están localizadas en el interior del núcleo del tracto solitario, lo que explica su estrecha relación con la actividad del nervio vago y glosofaríngeo, ya que el núcleo del tracto solitario es la terminación sensitiva de ambos nervios, que transmiten señales sensitivas hacia el centro respiratorio desde 1) quimiorreceptores periféricos, 2) barorreceptores y, 3) diversos tipos de receptores de los pulmones. El ritmo básico de la respiración se genera principalmente en el grupo respiratorio dorsal. Contiene fundamentalmente neuronas inspiratorias de distintos tipos, clasificadas teniendo en cuenta el momento de la inspiración en el que aumenta su actividad y el patrón de esta. El núcleo del fascículo solitario también recibe aferencias de barorreceptores, receptores cardíacos, barorreceptores arteriales, y por lo tanto constituye la primera estación de procesamiento e integración para varios reflejos respiratorios y cardiovasculares. Del grupo respiratorio dorsal salen neuronas inspiratorias que llegan hasta el diafragma a través del nervio frénico, produciendo su contracción durante la fase inspiratoria y de forma simultánea se producen señales inhibitorias sobre los músculos espiratorios. La señal nerviosa que se transmite a los músculos respiratorios, principalmente al diafragma, no es una descarga instantánea de potenciales de acción. Por el contrario, en la respiración normal comienza débilmente y aumenta de manera continua a modo de rampa durante aproximadamente 2 segundos.

Después se interrumpe de manera súbita durante aproximadamente los 3 segundos siguientes, lo que inactiva la excitación del diafragma y permite que el retroceso elástico de los pulmones y de la pared torácica produzca la espiración. Después comienza de nuevo la señal inspiratoria para otro ciclo, este ciclo se repite una y otra vez, y la espiración se produce entre ciclos sucesivos. Así, la señal inspiratoria es una señal en rampa. La ventaja evidente de la rampa es que se genera un aumento progresivo del volumen de los pulmones durante la inspiración, en lugar de jadeos inspiratorios.

El grupo respiratorio ventral consiste en columnas longitudinales de neuronas localizadas en el bulbo ventrolateral y que se extienden desde el nivel C1 de la médula cervical hasta por debajo del núcleo facial. La función de este grupo neuronal difiere de la del grupo respiratorio dorsal en varios aspectos importantes: 1) Las neuronas del grupo respiratorio ventral permanecen casi totalmente inactivas durante la respiración tranquila normal. Por tanto, la respiración tranquila normal está producida sólo por señales inspiratorias repetitivas procedentes del grupo respiratorio dorsal y transmitidas al diafragma. 2) Las neuronas respiratorias no parecen participar en la oscilación rítmica básica que controla la respiración. 3) Cuando el impulso respiratorio para aumentar la ventilación pulmonar se hace mayor de lo normal, las señales respiratorias se desbordan hacia las neuronas respiratorias ventrales desde el mecanismo oscilatorio básico de la zona respiratoria dorsal. En consecuencia, la zona respiratoria ventral contribuye también al impulso respiratorio adicional. 4) La estimulación eléctrica de algunas de las neuronas de grupo ventral produce la inspiración, mientras que la estimulación de otras produce la espiración. Por tanto, estas neuronas contribuyen tanto a la inspiración como a la espiración. Son especialmente importantes para suministrar señales espiratorias potentes a los músculos abdominales durante la espiración muy intensa. Así, esta zona actúa más o menos como mecanismo

de sobreestimulación cuando son necesarios niveles altos de ventilación pulmonar, especialmente durante el ejercicio intenso.

La porción más rostral del grupo respiratorio ventral incluye el complejo de Bötzing, que contiene neuronas espiratorias que inhiben a las neuronas inspiratorias. El complejo pre-Bötzing consiste en neuronas propiobulbares, que desempeñan un rol en la generación del ritmo respiratorio.

Inmediatamente caudal al complejo de pre-Bötzing se encuentra el grupo respiratorio ventral rostral, localizado en posición ventral al núcleo ambiguo, contiene fundamentalmente neuronas inspiratorias, pero incluye también neuronas propiobulbares, las cuales coordinan la actividad de los músculos respiratorios con el control de la resistencia de las vías aéreas superiores y desempeñan una función clave dentro de generador central del patrón respiratorio.

La porción más caudal del grupo respiratorio ventral corresponde al núcleo retroambiguo, que se extiende desde el obex hasta al nivel C1 de la médula espinal y que contiene neuronas espiratorias bulboespinales que proyectan motoneuronas intercostales y abdominales.⁶ Durante la espiración pasiva se inhibe la actividad inspiratoria por actividad del grupo respiratorio ventral. En la espiración activa, se activan los músculos espiratorios por orden del grupo respiratorio ventral. En asociación, el nervio glossofaríngeo es el encargado de la permeabilidad de la vía aérea regulando la actividad de los músculos dilatadores faríngeos. Este mecanismo de regulación también tiene interacción de influencias descendentes, así como presencia de reflejos espinales locales que actúan sobre las neuronas motoras. Los axones descendentes con actividad inspiratoria excitan neuronas motoras frénicas e intercostales externas e inhiben neuronas motoras intercostales internas al excitar neuronas inhibitorias espinales. A su vez son inhibidas de forma activa durante la fase espiratoria del ciclo respiratorio.

El núcleo parafacial perteneciente al grupo respiratorio ventral, es el principal lugar de quimiosensibilidad al CO_2 , en él se encuentran interneuronas glutamérgicas que expresan PHOX2B, el gen relacionado con el síndrome de hipoventilación alveolar central congénita. Las neuronas PHOX2B son parte de un circuito de neuronas que conectan los cuerpos carotídeos y el núcleo del tracto solitario, con el núcleo parafacial. Como consecuencia de éste vínculo, la estimulación de los quimiorreceptores periféricos mejora la pendiente de la respuesta ventilatoria central de CO_2 ; y por el contrario, la inhibición de los cuerpos carotídeos reduce la pendiente de la respuesta central de CO_2 . Es por esta relación que la hipoxemia contribuye a una mayor respuesta ventilatoria en estados de hipercapnia.⁷

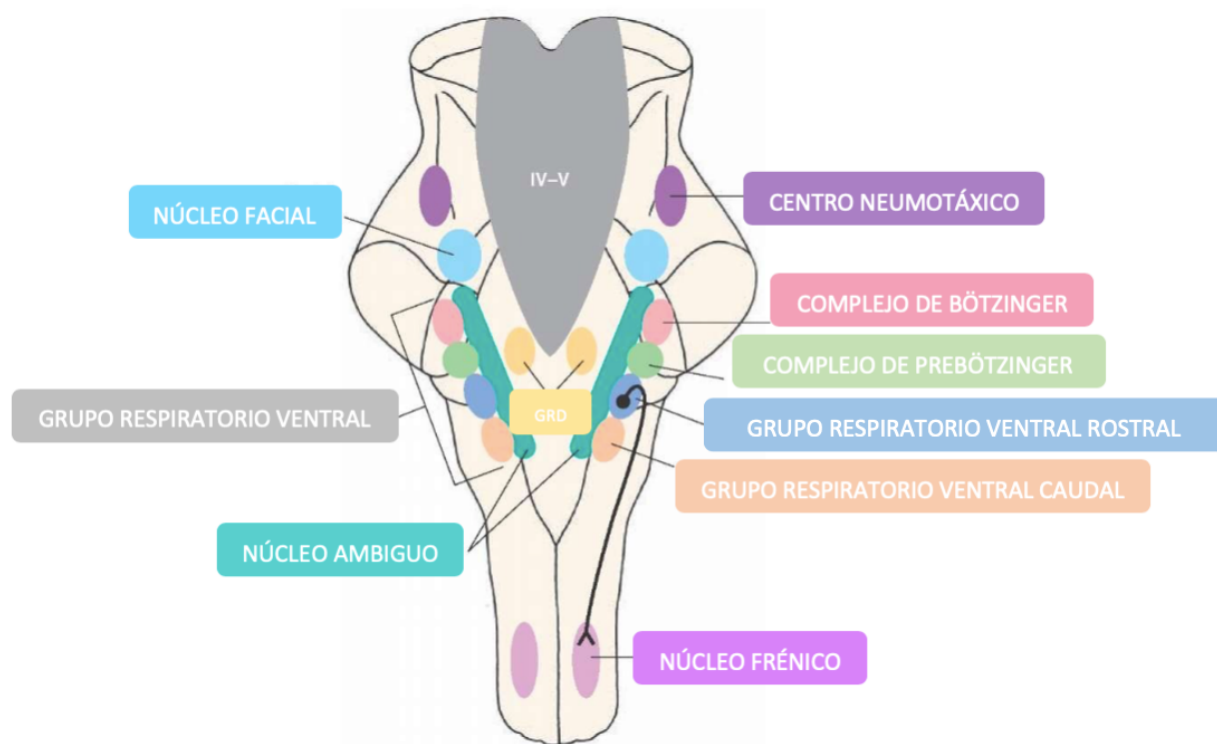


Figura 1: Grupos de neuronas respiratorias del tronco encefálico. Grupo respiratorio pontino, el cual incluye el centro neumotáxico. Grupo respiratorio ventral, la porción más rostral corresponde al núcleo de Bötzing, el cual contiene neuronas espiratorias, y el complejo de Pre-Bötzing, inmediatamente caudal a estos, se encuentra el grupo respiratorio ventral rostral, el cual se encuentra ventral al núcleo ambiguo y contiene neuronas inspiratorias y la parte más caudal del grupo respiratorio ventral es el grupo respiratorio ventral caudal y contiene neuronas espiratorias. Grupo respiratorio dorsal, el cual contiene neuronas inspiratorias.

Los controladores transmiten a los efectores las órdenes adecuadas para que la respiración ejerza su acción homeostática o conductual. La contracción de los músculos respiratorios se debe a impulsos nerviosos originados en las motoneuronas correspondientes de la médula espinal. La innervación de dichos músculos es recíproca, es decir, tanto la contracción como el incremento del tono son concomitantes con la relajación de sus antagonistas. La contracción de los músculos inspiratorios determina simultáneamente la disminución del tono de los espiratorios y viceversa.

Además de los mecanismos de control respiratorio del sistema nervioso central que actúan totalmente en el interior del tronco encefálico, señales nerviosas sensitivas procedentes de los pulmones también contribuyen a controlar la respiración. Los receptores más importantes, que están localizados en las porciones musculares de las paredes de los bronquios y de los bronquiolos, son los receptores de distensión, que transmiten señales a través de los vagos hacia el grupo respiratorio dorsal de neuronas cuando los pulmones están sobredistendidos. Estas señales afectan a la inspiración de una manera muy similar a las señales que proceden del centro neumotáxico, es decir, cuando los pulmones se insuflan excesivamente, los receptores de distensión activan una respuesta de retroalimentación adecuada que desconecta la rampa inspiratoria y de esta manera interrumpe la inspiración adicional. Esto se denomina reflejo de la insuflación de Hering-Breuer. Este reflejo también aumenta la frecuencia de la respiración, al igual que ocurre con las señales que proceden del centro neumotáxico. En los seres humanos, el reflejo de Hering-Breuer no se activa hasta que el volumen corriente aumenta más de tres veces el valor normal. Por tanto, este reflejo parece ser un mecanismo protector para impedir una insuflación pulmonar excesiva, y no un ingrediente del control normal de la ventilación.¹

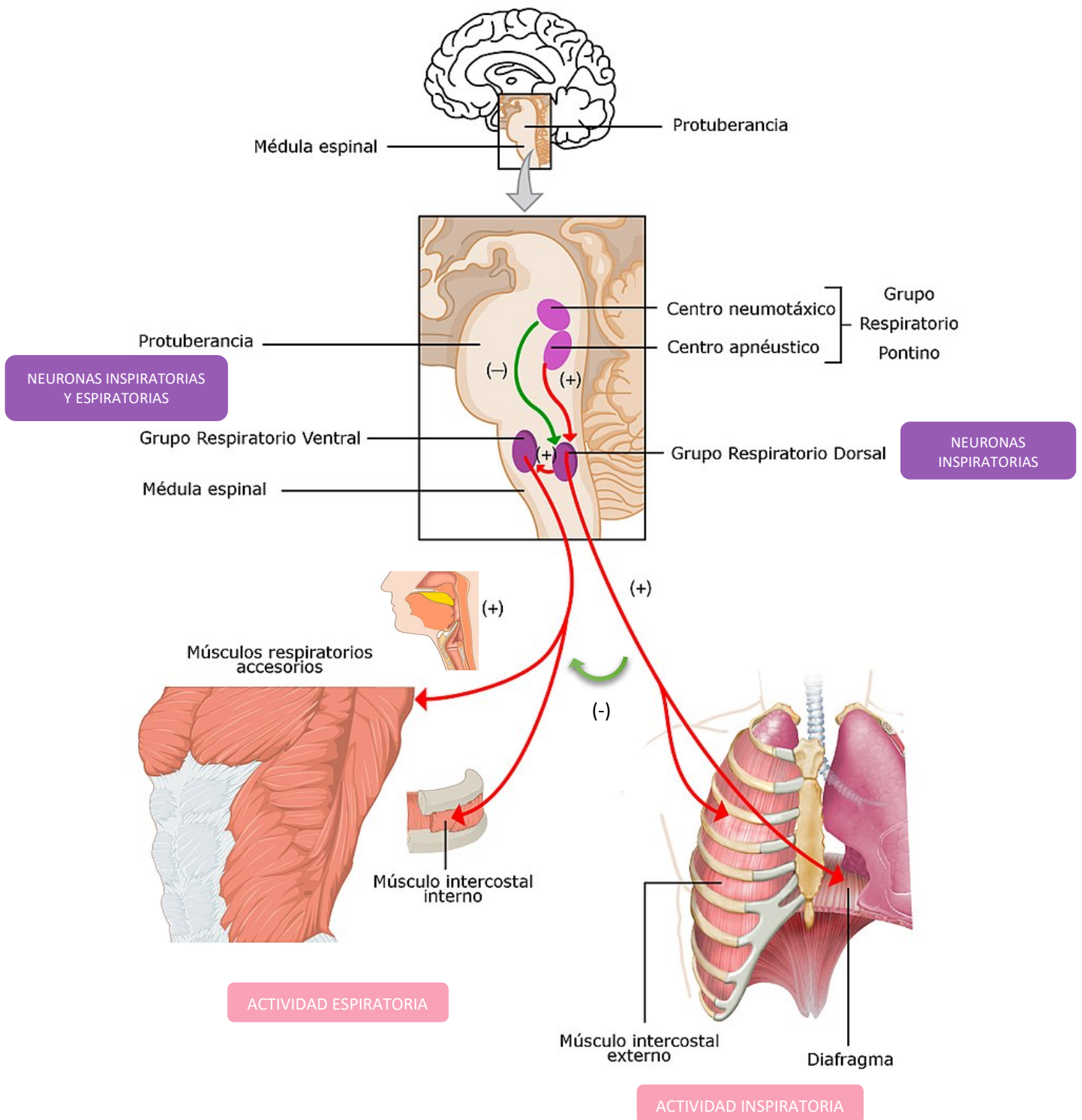


Figura 2. Red neuronal localizada en la parte inferior del tronco encefálico, comprende tres grupos de neuronas interconectadas entre sí: Grupo respiratorio pontino, encargado del ritmo respiratorio, la estimulación de las neuronas del centro neumotáxico desactiva la inspiración. Grupo respiratorio dorsal, que contiene neuronas inspiratorias, tiene influencia sobre el diafragma y los intercostales externos. Grupo respiratorio ventral, contiene neuronas inspiratorias y propiobulbares, las cuales coordinan la actividad de los músculos respiratorios con el control de la resistencia de las vías aéreas superiores, y neuronas espiratorias, por lo que tiene influencia sobre los intercostales internos y los músculos respiratorios accesorios.

El control químico de la respiración está dado por quimiorreceptores, los cuales pueden ser sensores centrales y periféricos. La ventilación responde a cambios en la concentración de dióxido de carbono, oxígeno y pH.

La quimiorrecepción central se refiere a la detección de cambios en el CO_2/H^+ dentro del cerebro y los efectos asociados a la respiración. Los quimiorreceptores centrales se encuentran localizados en múltiples sitios dentro del tronco encefálico, el cerebelo, el hipotálamo y el mesencéfalo, los más importantes están cerca de la superficie ventral de la médula y cerca del núcleo retrotrapezoide.⁵

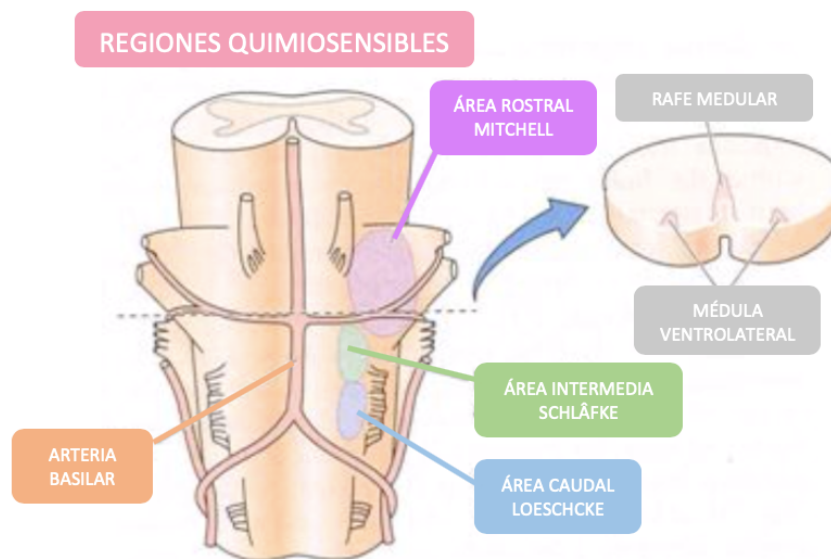


Figura 3. Ubicación de quimiorreceptores centrales. Los sitios más importantes se encuentran cerca de la superficie ventral de la médula. La zona más rostral corresponde al área quimiosensible descrita por Mitchell et al. en 1963. El área más caudal se sitúa 3.5 mm lateral a la línea media, a nivel medio de la raíz del nervio hipogloso.

Leusen desarrolló la técnica de perfusión ventriculocisternal en perros anestesiados y demostró en 1954 que la aplicación de fluidos ácidos dentro de los ventrículos cerebrales produjo un aumento en la respiración.^{8,9} Posteriormente, Mitchell encontró en el gato y el perro una región superficial de quimiosensibilidad cerca de la superficie medular ventrolateral que se encuentra lateral a las pirámides

y medial a las raíces de los nervios craneales séptimo a décimo. La ventilación se incrementó rápidamente mediante la aplicación local de un líquido cefalorraquídeo simulado con pH bajo. La aplicación de un líquido cefalorraquídeo simulado con pH alto, líquido cefalorraquídeo frío con pH normal o procaína disminuyó rápidamente la ventilación.¹⁰ A partir de sus resultados, los autores concluyeron que el receptor se encuentra cerca de la superficie ventrolateral de la médula y es sensible al pH extracelular cerebral.

Las neuronas detectoras de la zona quimiosensible son excitadas por los iones hidrógeno, de hecho, se piensa que los iones hidrógeno pueden ser el único estímulo directo importante de estas neuronas, sin embargo, los iones hidrógeno no atraviesan fácilmente la barrera hematoencefálica. Por este motivo, las modificaciones de la concentración de iones hidrógeno en la sangre tienen un efecto considerablemente menor en la estimulación de las neuronas quimiosensibles que las modificaciones del dióxido de carbono sanguíneo, aun cuando se piensa que el dióxido de carbono estimula estas neuronas de manera secundaria modificando la concentración de iones hidrógeno. Aunque el dióxido de carbono tiene poco efecto directo en la estimulación de las neuronas de la zona quimiosensible, tiene un efecto indirecto potente. Consigue este efecto reaccionando con el agua de los tejidos para formar ácido carbónico, que se disocia en iones hidrógeno y bicarbonato; después, los iones hidrógeno tienen un efecto estimulador directo potente sobre la respiración.¹

Debido a que el CO₂ es soluble en lípidos, cruza la barrera hematoencefálica rápidamente; así, los cambios en la tensión arterial de dióxido de carbono se detectan rápidamente en el cerebro, produciendo cambios en el pH y la ventilación. En comparación, la composición de electrolitos en el sistema nervioso central cambia durante un período de horas. Por lo tanto, el efecto sobre los

quimiorreceptores centrales es menos rápido con los cambios metabólicos que con los cambios respiratorios de ácido-base.¹¹ Siempre que aumenta la PCO_2 sanguínea, aumenta la PCO_2 del líquido intersticial del bulbo y del líquido cefalorraquídeo. En estos dos líquidos, el dióxido de carbono reacciona inmediatamente con el agua para formar nuevos iones hidrógeno. Así, paradójicamente, se liberan más iones hidrógeno hacia la zona sensitiva quimiosensible respiratoria del bulbo raquídeo cuando aumenta la concentración de dióxido de carbono sanguíneo que cuando aumenta la concentración sanguínea de iones hidrógeno.

Además del control de la actividad respiratoria por el propio centro respiratorio, se dispone de otro mecanismo para controlar la respiración. Es el sistema de quimiorreceptores periféricos. Hay receptores químicos nerviosos especiales, denominados quimiorreceptores, en varias zonas fuera del encéfalo. Los quimiorreceptores periféricos, incluidos los cuerpos carotídeos y aórticos, son los sitios principales para detectar la presión parcial de oxígeno arterial (PaO_2), pero también aumentan su descarga en respuesta a hipercapnia o acidosis. Los quimiorreceptores transmiten señales nerviosas al centro respiratorio del encéfalo para contribuir a la regulación de la actividad respiratoria. También se han descrito tejidos con una morfología similar a los cuerpos carotídeos y aórticos en el tórax y el abdomen, que se denominan "paraganglión", y podrían servir como quimiorreceptores adicionales. Entre los quimiorreceptores periféricos identificados hasta ahora, los cuerpos carotídeos son los mejor estudiados con respecto a los mecanismos de detección de O_2 y la regulación quimiorrefleja de las funciones cardio-respiratorias.¹²

La mayor parte de los quimiorreceptores están en los cuerpos carotídeos, sin embargo, también hay algunos en los cuerpos aórticos y hay muy pocos en otras localizaciones asociados a otras arterias de

las regiones torácica y abdominal. Los cuerpos carotídeos se encuentran en la bifurcación de las arterias carótidas comunes. Sus fibras aferentes pasan a través de los nervios de Hering hacia los nervios glossofaríngeos y posteriormente a la zona respiratoria dorsal del bulbo raquídeo. Los cuerpos aórticos están localizados a lo largo del cayado de la aorta, sus fibras nerviosas aferentes pasan a través de los vagos, y también a la zona respiratoria del bulbar dorsal.

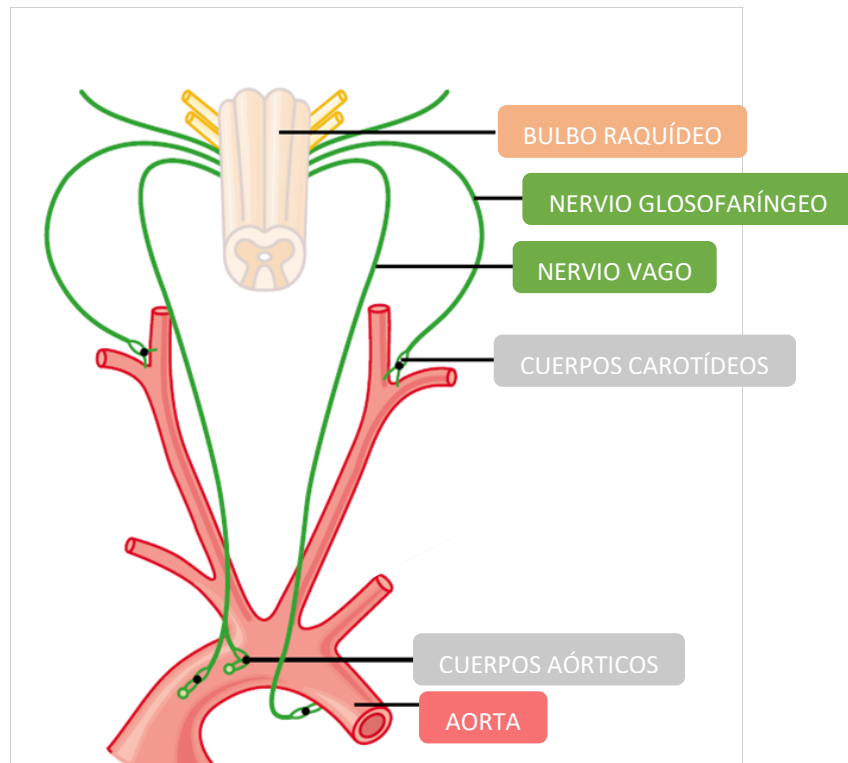


Figura 4. Ubicación de quimiorreceptores periféricos, incluidos los cuerpos carotídeos y aórticos. Los cuerpos carotídeos se encuentran en la bifurcación de las arterias carótidas comunes, sus fibras aferentes pasan a través de los nervios de Hering hacia los nervios glossofaríngeos y posteriormente a la zona respiratoria dorsal del bulbo raquídeo. Los cuerpos aórticos se localizan en el cayado de la aorta, sus fibras nerviosas aferentes pasan a través de los nervios vagos.

Cuando la concentración de oxígeno en la sangre arterial disminuye por debajo de lo normal se produce una intensa estimulación de los quimiorreceptores. La descarga neuronal del cuerpo carotídeo aumenta a medida que la PaO_2 cae por debajo de 75 mmHg y se vuelve marcada y progresiva cuando la PaO_2 es menor de 50 a 55 mmHg. Un aumento tanto de la concentración de dióxido de carbono como de la

concentración de iones hidrógeno también excita los quimiorreceptores y de esta manera aumenta indirectamente la actividad respiratoria. La respuesta de los cuerpos carotídeos a la combinación de hipoxemia e hipercapnia es mayor que la suma de las respuestas individuales a cada componente, sin embargo, hay una diferencia entre los efectos periféricos y centrales del dióxido de carbono: la estimulación a través de los quimiorreceptores periféricos se produce con una rapidez hasta 5 veces mayor que la estimulación central, de modo que los quimiorreceptores periféricos podrían ser especialmente importantes en el aumento de la rapidez de la respuesta al dióxido de carbono al comienzo del ejercicio.

Además de su acción independiente, los aumentos en la actividad quimiorreceptora en respuesta a la disminución de la presión parcial de oxígeno arterial se potencian por los aumentos en la presión parcial de dióxido de carbono arterial, o en el cuerpo carotídeo por la disminución del pH. Esta potenciación, que también se refleja en la respuesta ventilatoria amplificada a la hipoxia e hipercapnia combinadas, no excluye la posibilidad de que parte de la potenciación ventilatoria esté mediada por el centro respiratorio. Además de estos estímulos, los quimiorreceptores son estimulados por una caída en la presión sanguínea y por una mayor actividad simpática, que causa una vasoconstricción, reduciendo así el flujo sanguíneo a los elementos quimiorreceptores.¹³

El cuerpo carotídeo recibe la inervación sensorial de una rama del nervio glossofaríngeo llamado "nervio del seno carotídeo". La hipoxia aumenta la actividad del nervio del seno carotídeo, lo que a su vez estimula la respiración, la actividad nerviosa simpática y aumenta la presión arterial.

La descarga quimiorreceptora del nervio del seno carotídeo aumenta con la disminución de la presión parcial de oxígeno arterial, la disminución del pH o el aumento de la presión parcial de dióxido de carbono arterial. Los quimiorreceptores del cuerpo aórtico también responden a una disminución de la presión parcial de oxígeno arterial y al aumento de la presión parcial de dióxido de carbono arterial, sin embargo, no están estimulados y en algunos casos están deprimidos por la disminución del pH arterial.

La hipoxia, que es el estímulo primario para el cuerpo carotídeo, puede ser continua, tal como ocurre durante la estancia a grandes altitudes o puede ser intermitente, como en los trastornos respiratorios del sueño. Las personas con apnea recurrente presentan varias comorbilidades, incluida la hipertensión. La evidencia sugiere que el quimiorreflejo del cuerpo carotídeo contribuye a la hipertensión causada por la hipoxia intermitente.

El cuerpo carotídeo se compone de dos tipos de células principales: las células tipo I, células muy características de aspecto glandular (células glómicas), que establecen sinapsis directa o indirectamente con las terminaciones nerviosas, y las células tipo II. La evidencia sugiere que las células tipo I son los sitios iniciales de detección hipóxica y funcionan en concierto con las terminaciones nerviosas aferentes cercanas como una "unidad sensorial". La hipoxia crónica produce hiperplasia e hipertrofia de las células glómicas, así como neovascularización del cuerpo carotídeo.¹²

La quimiosensibilidad periférica puede valorarse mediante pruebas de estimulación hipóxica o supresión hiperóxica, mientras que la sensibilidad de los quimiorreceptores centrales al dióxido de carbono se estudia empleando pruebas de estimulación hipercápnica.

2.2. Pruebas para evaluación del control respiratorio.

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.³

Un método simple para determinar la respuesta ventilatoria al dióxido de carbono era requerido para diversos estudios de pacientes. En el método clásico, la ventilación en estado estacionario habría sido medido durante la inhalación de diferentes concentraciones de dióxido de carbono. Cuando se alcanza un estado estable, existe un equilibrio de $p\text{CO}_2$ entre la sangre arterial y los tejidos quimiorreceptores, entonces, ha sido posible estimar el estímulo de dióxido de carbono a partir de los cambios de la presión arterial de dióxido de carbono. Desafortunadamente, cada mezcla de gases debía inhalarse durante 10 a 20 minutos para alcanzar el estado estacionario, por lo que el método no era adecuado para estudio de sujetos enfermos.

El objetivo del trabajo de Read¹⁴ fue desarrollar un método simple y rápido para estudiar el control de la ventilación en sujetos enfermos, por lo cual introdujo un método, el cual fue un desarrollo de la técnica introducida originalmente por Haldane y Smith en 1892, la cual se basaba en un aumento progresivo de $p\text{CO}_2$ y la estimulación resultante de la ventilación que ocurría durante la reinhalación. Los nuevos desarrollos de la técnica fueron: El inicio de la reinhalación en una $p\text{CO}_2$ que está cerca de la $p\text{CO}_2$ del tejido cerebral y la sangre venosa mixta y el uso de una bolsa pequeña de reinhalación. Durante la reinhalación, el dióxido de carbono espirado regresa constantemente a los pulmones, a medida que el metabolismo continúa y el dióxido de carbono se acumula, la $p\text{CO}_2$ de todos los fluidos corporales aumenta progresivamente. A medida que aumenta la $p\text{CO}_2$ en la región de los

quimiorreceptores, se desarrolla un estímulo progresivo de dióxido de carbono para la ventilación. Una alta concentración inicial de oxígeno en la bolsa de reinhalación proporciona oxígeno para el metabolismo y evita el desarrollo de cualquier estímulo hipóxico para la ventilación. Otro resultado importante de las condiciones de reinhalación es el desarrollo de un equilibrio de $p\text{CO}_2$ entre sangre venosa, arterial y gas en el pulmón y la bolsa de reinhalación. Esta técnica permitió realizar estimaciones del estímulo de dióxido de carbono, a partir de la CO_2 al final de la espiración o de las muestras tomadas de la bolsa de reinhalación, lo que evitaba la necesidad de tomar muestras de sangre arterial o venosa. La bolsa de reinhalación se llenó a un volumen constante, entre 4 a 6 litros, desde un cilindro que contenía una mezcla de gases con 7% de dióxido de carbono, 50% oxígeno y 43% nitrógeno. Los sujetos fueron estudiados sentados en una silla cómoda, después de un periodo de descanso de media hora. La presión parcial de oxígeno inspirado se elevó aproximadamente a 350 mmHg 5 minutos antes de la reinhalación, la cual comenzó después de una espiración máxima y continuó durante 4 minutos. Se obtuvieron registros continuos de $p\text{CO}_2$ y $p\text{O}_2$ en el gas que pasaba de un lado a otro entre el pulmón y la bolsa de reinhalación, mediante el uso de un espectrómetro de masas respiratorias. La ventilación se registró encerrando la bolsa de reinhalación en una botella grande conectada a un espirómetro.

Con esta técnica, se demostró una relación lineal entre la ventilación y la $p\text{CO}_2$ al final de la espiración, lo que representa una evidencia de la validez de la $p\text{CO}_2$ al final de la espiración como índice de estimulación de dióxido de carbono. El CO_2 al final de la espiración aumentó de manera lineal con el tiempo, aproximadamente 4 a 6 mmHg por minuto después de los primeros 10 a 15 segundos. En este periodo inicial, se desarrolla un equilibrio entre la $p\text{CO}_2$ del pulmón, la sangre arterial y la sangre venosa mixta. Como resultado de este equilibrio, la $p\text{CO}_2$ al final de la espiración reflejará el cambio en la $p\text{CO}_2$ arterial incluso en la presencia de enfermedad pulmonar.

El progreso de los pacientes con trastornos respiratorios que causan hipoxemia o hipercapnia y su respuesta a los agravamientos de la enfermedad pueden depender de la respuesta de su respiración a los cambios en sus gases sanguíneos. El propósito del trabajo de Rebuck y Campbell¹⁵ fue desarrollar un método para medir la respuesta ventilatoria a la hipoxemia de simplicidad y utilidad clínica comparables con el método de dióxido de carbono de Read y encontrar la mejor manera de expresar esta respuesta y su variabilidad en sujetos normales. Ellos reportaron que, cuando la ventilación se representa frente a la pO_2 , se obtiene una relación hiperbólica, sin embargo, encontraron que el uso de la relación de la ventilación versus la saturación arterial de oxígeno fue lineal. Existe una semejanza entre la curva hiperbólica de $\Delta VE/\Delta SO_2$ y la curva de disociación de oxihemoglobina, ambos muestran una inflexión en el mismo rango de pO_2 , lo que implica que la ventilación solo se estimula cuando la presión de oxígeno es lo suficientemente baja como para disminuir la saturación. La ventilación podría, por lo tanto, ser una función lineal de saturación arterial o contenido. El rango de $\Delta VE/\Delta SO_2$ fue de 0.26 a 4.12 litros por minuto por cada 1% de disminución en la saturación de oxígeno. El rango de respuesta ventilatoria al CO_2 entre los sujetos fue de 1.15 a 4.80 litros por minuto por cada mmHg de elevación de pCO_2 . Mostraron que es factible un método de reinhalación simple, clínicamente aplicable, para medir la respuesta ventilatoria a la hipoxia. Este método es el de Godfrey y colaboradores, siendo la principal diferencia la medida de la saturación arterial de oxígeno en lugar de la medida de la presión alveolar de oxígeno. En conclusión, describieron un método rápido y reproducible para obtener funciones lineales de ventilación en respuesta a la hipoxia, tomando la saturación arterial de oxígeno como la variable independiente, sugiriendo que la saturación arterial de oxígeno refleja con mayor precisión el estado de oxigenación de los quimiorreceptores que la presión alveolar de oxígeno.

Actualmente se acepta que la hipercapnia y la hipoxia no solo producen incrementos aditivos en la respiración, si no que el dióxido de carbono cambia la posición y la configuración de la curva que relaciona la respuesta ventilatoria con la hipoxia progresiva. Rebuck y Woodley¹⁶, en 1975, realizaron estudios de respuesta ventilatoria a la disminución de la saturación arterial de oxígeno en varios niveles constantes de $p\text{CO}_2$. La $p\text{CO}_2$ se mantuvo constante a un nivel predeterminado usando un absorbedor de CO_2 .

La hipoxia fue continua hasta una lectura del oxímetro de 65-70% de saturación, o terminó antes si el sujeto presentaba discomfort. A niveles altos de $p\text{CO}_2$, los sujetos se quejaron de molestias y señalaron que deseaban que el experimento terminara antes de que la saturación hubiera caído por debajo de 85%. A niveles bajos de $p\text{CO}_2$, fue necesario esperar hasta que los sujetos comenzaran a hiperventilar para mantener la hipocapnia. En estos experimentos, las curvas que relacionan la ventilación con la saturación arterial de oxígeno ya no eran lineales. Se observaron aumentos desproporcionados en la ventilación cuando se combinaron la desaturación y la hipercapnia.

2.3. Influencia de la altitud sobre el control de la respiración.

En la Ciudad de México, la presión barométrica es 23% menor que a nivel del mar, lo que condiciona que la $p\text{O}_2$ y la $p\text{CO}_2$ en sujetos jóvenes, sean en promedio de 67 y 31 mmHg respectivamente, valores considerados como hipoxemia e hiperventilación a nivel del mar. La saturación arterial de oxígeno es de 90-93%, lo que está muy cercano a la parte de mayor pendiente de la curva de disociación de la hemoglobina y permite que pequeños cambios en la $p\text{O}_2$ puedan acompañarse de disminuciones marcadas en la saturación arterial de oxígeno y en el transporte de oxígeno. Juan Carlos Vázquez¹⁷ y

colaboradores estudiaron, en 1998, la respuesta ventilatoria normal a hipoxia e hipercapnia en sujetos sanos residentes de la Ciudad de México, a una altitud de 2240 metros sobre el nivel del mar. El valor promedio de la pendiente de respuesta ventilatoria a la hipercapnia fue de 3 ± 1.4 litros por minuto por cada mmHg de aumento del dióxido de carbono. El promedio de la pendiente de las pruebas de respuesta ventilatoria a la hipoxia fue de 0.7 ± 0.6 litros por minuto por cada 1% de disminución en la saturación arterial de oxígeno. Siete de los 15 sujetos estudiados presentaron respuestas ventilatorias a hipoxia planas, es decir, hubo ausencia de respuesta ventilatoria o esta fue muy baja. La respuesta ventilatoria a hipoxia había sido estudiada en residentes de bajas altitudes y con frecuencia a altitudes elevadas debido a su importancia adaptativa. Se ha descrito que la hipoxia asociada a gran altitud es mayor en nativos que en recién expuestos; además se acompaña de una reducción marcada o virtual ausencia de respuesta ventilatoria a hipoxia. Se piensa que esta falta de respuesta ventilatoria a la hipoxia es el resultado de una pérdida de la sensibilidad, llamada desensibilización hipóxica, adquirida a través de varios años de adaptación. Residentes no nativos de grandes altitudes desarrollan esta desensibilización hipóxica, mientras que niños y jóvenes nativos de altitudes elevadas tienen respuestas ventilatorias a hipoxia similares a las de bajas altitudes.

A medida que la presión de oxígeno en el gas inspirado disminuye con el ascenso, la presión de conducción de la pO_2 disminuye, lo que resulta en hipoxemia progresiva e hipoxia tisular, las respuestas compensatorias normales a la hipoxia hipobárica se denominan aclimatación, una serie compleja e incompleta de cambios fisiológicos que involucran sistemas de múltiples órganos que ocurren en periodos variables (de minutos a semanas), el incremento ventilatorio en las primeras horas de abrupto y substancial, incrementando progresivamente en los siguientes días. La aclimatación mejora la

oxigenación de los tejidos al aumentar la pO_2 alveolar y al optimizar la utilización del oxígeno a nivel celular.

En el ascenso a gran altitud, hay un aumento inmediato en la ventilación alveolar que es perpetrada por el quimio sensor periférico, el cuerpo carotídeo, que durante las próximas 2 semanas más o menos a la misma altitud aumenta su sensibilidad a la hipoxemia que resulta en un aumento aún mayor en la ventilación. Por lo tanto, la presión de oxígeno alveolar y, posteriormente, el contenido de oxígeno arterial aumenta. La alcalosis respiratoria resultante persiste durante la estancia en altitud con una compensación renal parcial.¹⁸

La aclimatación difiere de la "adaptación", que se refiere a los cambios fisiológicos que tienen lugar en respuesta a la exposición crónica a la hipoxia hipobárica durante generaciones y se observan en algunas poblaciones situadas permanentemente a gran altitud. Cabe destacar que la capacidad de aclimatarse varía mucho entre los individuos y depende de muchos factores, incluido el grado de estrés hipóxico (velocidad de ascenso, altitud alcanzada), la capacidad intrínseca del individuo para compensar la disminución de PaO_2 (genética y variación anatómica, afecciones médicas) y factores extrínsecos, que pueden mejorar o interferir con los mecanismos compensatorios (alcohol, medicamentos, temperatura). El proceso de aclimatación comienza unos minutos después del ascenso, pero requiere varias semanas para completarse. Los factores inducibles por hipoxia (HIF) son factores de transcripción que responden a la disminución del oxígeno celular disponible. A nivel tisular, el factor inducible por hipoxia 1α estimula el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), que estimula la angiogénesis, aumentando así el flujo sanguíneo y suministrando más oxígeno a los tejidos.

Aunque los complejos cambios compensatorios que ocurren no pueden restaurar completamente la PO_2 del tejido a los valores del nivel del mar, la aclimatación puede mejorar sustancialmente el suministro y la utilización de oxígeno.

Esta respuesta se mantiene por varias décadas después de las cuales puede haber una disminución de la respuesta (desensibilización hipóxica). Se describe que los nativos de altitudes elevadas con historia previa de haber vivido por décadas a gran altitud, después de vivir por más de una o dos décadas a nivel del mar, presentan respuestas ventilatorias similares a las de nativos o residentes de baja altitud. Esto sugiere que la ausencia de respuesta ventilatoria por exposición crónica a la altitud podría ser un fenómeno reversible después de residir a baja altitud por varios años. Con base en sus observaciones encontradas, podría parecer que el control químico de la respiración a 2240 m de altitud sobre el nivel del mar está dado principalmente por la respuesta al estímulo hipercápnico siendo poco relevante la respuesta a la hipoxemia por desensibilización hipóxica.

Generalmente se acuerda que la respuesta ventilatoria a la hipoxia se encuentra disminuida en personas nativas de grandes altitudes. Sin embargo, existe controversia con respecto a la cuestión de si el impulso ventilatorio hipóxico está alterado en el residente de largo plazo no nativo de grandes altitudes. J. V. Weil¹⁹, para determinar si la exposición crónica a la hipoxia durante la edad adulta produce alteraciones en el control de la ventilación, las mediciones de la respuesta ventilatoria en reposo a la hipoxia e hipercapnia, así como la respuesta ventilatoria a la hipoxia durante el ejercicio, se llevaron a cabo en un grupo de 10 residentes no nativos de largo plazo (3-39 años) de Leadville, Colorado (elevación 3100 m). También se estudió un grupo de 8 sujetos nativos de Leadville y 10 sujetos residentes de baja altitud de Denver, Colorado (elevación 1600 m) sirvieron como controles. El impulso ventilatorio hipóxico en los residentes no nativos de grandes altitudes promedió el 43% del valor para

los controles de baja altitud ($p < 0.05$), lo que denota una respuesta ventilatoria disminuida a la hipoxia. El grado de atenuación se relacionó con el tiempo transcurrido a gran altitud, en los sujetos que habían vivido a grandes altitudes durante 5 años o menos, la disminución en la respuesta ventilatoria hipóxica fue mínima, mientras que en aquellos que habían vivido a grandes altitudes por 25 años o más, la respuesta ventilatoria hipóxica se encontraba disminuida a un grado similar a la observada en aquellos nativos de grandes altitudes. En los nativos de gran altitud, el impulso ventilatorio hipóxico promedió 9.6% de control ($p < 0.01$). De manera similar, el impulso ventilatorio hipercápnico se redujo en los residentes no nativos al 65% de control ($p < 0.05$) y en los nativos promedió el 54% de control ($p < 0.01$). En contraste con estos hallazgos en reposo, la inducción de hipoxia durante el ejercicio produjo un aumento de la ventilación comparable al de los controles en ambos grupos de montañeses. Por lo tanto, la exposición crónica a la hipoxia durante la edad adulta da como resultado una atenuación marcada de la respuesta ventilatoria a la hipoxia en reposo y está en función de la duración de la exposición a la hipoxia. El hecho de que el impulso ventilatorio hipóxico estuviera casi completamente ausente, mientras que el impulso hipercápnico se redujo solo parcialmente, se asemeja estrechamente al papel más importante de los quimiorreceptores periféricos en la mediación de las respuestas ventilatorias a la hipoxia que a la hipercapnia. Esto sugiere que las alteraciones en el control ventilatorio en la altitud se deben a la falla de los quimiorreceptores periféricos.

Foster y colaboradores²⁰ estudiaron el efecto de la exposición crónica a la hipoxia en la respuesta ventilatoria a la hipoxia e hipercapnia, evaluaron la respuesta ventilatoria a la hipoxia e hipercapnia en 10 sujetos residentes a nivel del mar, antes, durante y después de 45 días de permanecer a 3100 metros de altitud, 9 nativos de primera y segunda generación de 3100 metros de altitud y 9 adolescentes nacidos sobre el nivel del mar que habían residido durante los últimos 16 años a una altitud de 3100

metros. En el 4to día de residencia a 3100 metros, 7 de los 10 individuos residentes de bajas altitudes mostraron un aumento de la respuesta ventilatoria al CO₂. Del 4to al 45º día a 3100 metros de altitud, 6 de los individuos mostraron un aumento en la respuesta. Después de 45 días de la residencia a 3100 metros, 8 de los 10 sujetos, mostraron un aumento definitivo en la respuesta sobre los valores a nivel del mar. En el periodo post altitud, la respuesta ventilatoria al CO₂, fue la misma que en condiciones pre altitud. La respuesta ventilatoria al CO₂ de los residentes de grandes altitudes, fue similar que la de los residentes del nivel del mar. La respuesta ventilatoria a la hipoxia aumentó en los residentes de bajas altitudes durante su estancia a 3100 metros sobre el nivel del mar, las máximas respuestas se observaron después de 2-3 semanas de hipoxia crónica. Después de aproximadamente la tercera semana, en 8 de 10 sujetos la respuesta comenzó a disminuir. Para el día 45, la respuesta en 4 de los sujetos casi había regresado a los valores del nivel del mar. En el periodo post altitud, los residentes de bajas altitudes generalmente eran hiperreactivos a la hipoxia. A los 45 días post altitud, ninguno de los individuos había regresado completamente a su estado prealtitud. Ambos grupos de residentes a grandes altitudes, fueron menos respondedores que los residentes de bajas altitudes. La respuesta ventilatoria a la hipoxia fue menor en residentes de grandes altitudes que en los residentes de bajas altitudes en condiciones pre altitud. Aunque la respuesta a ambos estímulos se incrementó durante la residencia a grandes altitudes, a los 45 días, la respuesta ventilatoria a la hipoxia en algunos sujetos casi había vuelto a los valores a nivel del mar, mientras que la respuesta ventilatoria al CO₂ permaneció elevada. Además, en el periodo post exposición, la respuesta ventilatoria al CO₂ fue la misma que en condiciones previas a la exposición a altitud, mientras que la respuesta ventilatoria a la hipoxia permaneció elevada.

En general, los diferentes trabajos que han evaluado estas respuestas en condiciones de altitud o no, reportan que un cierto grupo de sujetos muestran una gran dispersión en la respuesta normal a los estímulos químicos, sobre todo al estímulo hipóxico, lo que plantea la pregunta acerca del comportamiento esperado de estas mediciones en condiciones de salud. Hasta el momento, no identificamos algún trabajo que haya reportado el comportamiento de estas pruebas de reto quimiostático en términos de su repetibilidad y reproducibilidad, por lo que muchas interrogantes aún deben ser respondidas al respecto.

3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La evaluación de la respuesta ventilatoria a estímulos quimiostáticos (hipoxia e hipercapnia agudas) ha alcanzado un punto donde la técnica es prácticamente estandarizada en diferentes partes del mundo y es utilizada en condiciones donde la evaluación del control de la respiración quiere ser abordada.

Aun cuando la técnica para hacer estas pruebas es muy semejante en los diferentes grupos, la gran variabilidad en los resultados obtenidos entre sujetos y poblaciones parece ser una constante. A pesar de esto, no existe información acerca del comportamiento de esta prueba en términos de su repetibilidad y reproducibilidad, aspectos importantes a conocer en cualquier método de medición biológica.

Nuestro Instituto cuenta con un equipo construido en la década de los 90's que tiene como objetivo la realización de dichas pruebas, este equipo se apeg a las condiciones descritas en las técnicas utilizadas en los diferentes grupos de trabajo en el mundo. Dicho equipo puede ser aprovechado para continuar generando información que abone al conocimiento del comportamiento esperado en las pruebas de reto ventilatorio en nuestra población.

4. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuál es la variabilidad en la pendiente de respuesta ventilatoria a estímulos quimiostáticos agudos en sujetos aclimatados a una altitud de 2240 metros sobre el nivel del mar?

5. JUSTIFICACIÓN

Conocer el comportamiento esperado de los diferentes aspectos de la fisiología respiratoria es crucial para el reconocimiento de diferentes condiciones patológicas. Las pruebas de control de la respiración han pasado por diferentes etapas y actualmente una de las técnicas más conocidas es la respuesta del volumen minuto a retos químicos agudos que intentan aislar las diferentes entradas de estimulación. Es decir, se evalúa la respuesta a la hipoxemia aguda en condiciones de eucapnia y la hipercapnia aguda sin la presencia de hipoxemia. Posteriormente, se realiza una regresión para conocer la pendiente de respuesta en volumen minuto, dicha pendiente se conoce como respuesta ventilatoria. En México, el trabajo del Dr. Vázquez García¹⁷ en 1998, reportó que la respuesta ventilatoria hipoxémica era particularmente baja en 15 sujetos aclimatados a nuestra ciudad (0.7 ± 0.6 L/min/% SpO₂) y que la respuesta hipercápnica se encontraba en valores similares a lo reportado en la literatura a diferentes altitudes (3.0 ± 1.4 L/min/mmHg), dicha información es la más robusta en el tema y no existen estudios de la variabilidad de la prueba en los sujetos sanos residentes de esta ciudad. Conocer dicha información proporcionaría un marco de referencia que podría ayudar en la identificación de condiciones patológicas que cursaran con alteraciones en los mecanismos involucrados en el control de la respuesta ventilatoria en situación de altitud moderada.

6. HIPÓTESIS

De acuerdo con el carácter descriptivo del presente proyecto de investigación, nos reservamos la alternativa de no formular una hipótesis de trabajo.

7. OBJETIVOS

7.1. Objetivo General:

Evaluar la variabilidad de la prueba de respuesta ventilatoria a la hipoxemia eucápnica y a la hipercapnia hiperoxémica agudas en sujetos normales aclimatados, a una altitud de 2240 metros sobre el nivel del mar.

7.2. Objetivos específicos:

- Estandarizar la metodología para realizar pruebas de reto quimiostático agudo.
- Calcular la pendiente de respuesta en volumen minuto, ante la hipoxemia eucápnica aguda en un grupo de sujetos sanos residentes de la Ciudad de México.
- Calcular la pendiente de respuesta en volumen minuto, ante el incremento agudo del dióxido de carbono en condiciones de hiperoxia en un grupo de sujetos sanos residentes de la Ciudad de México.
- Evaluar la repetibilidad de las pruebas de respuesta ventilatoria a estímulos químicos agudos a través de dos mediciones cercanas temporalmente en los mismos sujetos.

7.3. Objetivo secundario:

- Describir la sintomatología presentada durante los retos químicos a través de escala validada de disnea, así como cefalea o mareo a través de una escala análoga visual.

8. METODOLOGÍA

8.1. Tipo de estudio:

Estudio de investigación clínica, observacional y prospectivo.

8.2. Lugar del estudio

Unidad de Medicina de Sueño del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias, Ismael Cosío Villegas.

8.3. Descripción de la población de estudio

Se incluyeron sujetos mayores de 18 años, sin comorbilidades conocidas, que hayan fumado menos de 100 cigarrillos en su vida. Residentes de la Ciudad de México o la zona metropolitana, a una altitud no menor a los 2000 metros sobre el nivel de mar, con una estancia mayor a 6 meses.

8.4. Procedimientos del estudio

8.4.1. Configuración del equipo

Para la construcción del equipo en el que se midió la respuesta ventilatoria se adecuaron los recursos disponibles en nuestro laboratorio, a las técnicas para la evaluación de la respuesta ventilatoria publicados por Read en 1966 y conocido como el método de *bag in box*.^{14,15}

Se trata de un circuito cerrado conectado a una bolsa impermeable a gases, con una capacidad de 6 a 8 litros, que se encuentra contenida en una caja de acrílico transparente. En la pared de la caja que

contiene el reservorio de gas (bolsa) se coloca un neumotacógrafo, que es sensible a los cambios de volumen contenido en la bolsa y que refleja el flujo respiratorio generado por el sujeto, sin el inconveniente de cambios por calor o humedad. El circuito, conectado en “Y” desde la bolsa, por una rama se dirige a la boquilla del paciente, sitio donde se coloca la línea de muestreo para el dióxido de carbono; y por la otra, se conecta a un depósito de cal sodada y una bomba que sirven para la absorción de ETCO_2 en la prueba de hipoxemia eucápnica. Las señales tomadas del sistema son: ETCO_2 y flujo, así como la oximetría de pulso del paciente. La señal de flujo obtenido por un neumotacógrafo (Hans Rudolph, Modelo 4813) fue conectada a un transductor de presión diferencial referenciado a la presión atmosférica, (Valydine, Modelo DP45) e integrado en el mismo sistema para obtener el volumen en la fase inspiratoria. La señal de ETCO_2 y la oximetría de pulso se obtuvieron de un capnómetro de uso clínico en laboratorios de sueño (Capnograph[®] Plus). Estas señales se colectaron en el sistema de adquisición de señales (Biopac[®] Systems, Inc. Modelo MP150) y fueron derivadas al programa computacional específico para su procesamiento (AcqKnowledge). Este sistema se ilustra en forma esquemática en la figura 5 y se muestra en la figura 6.

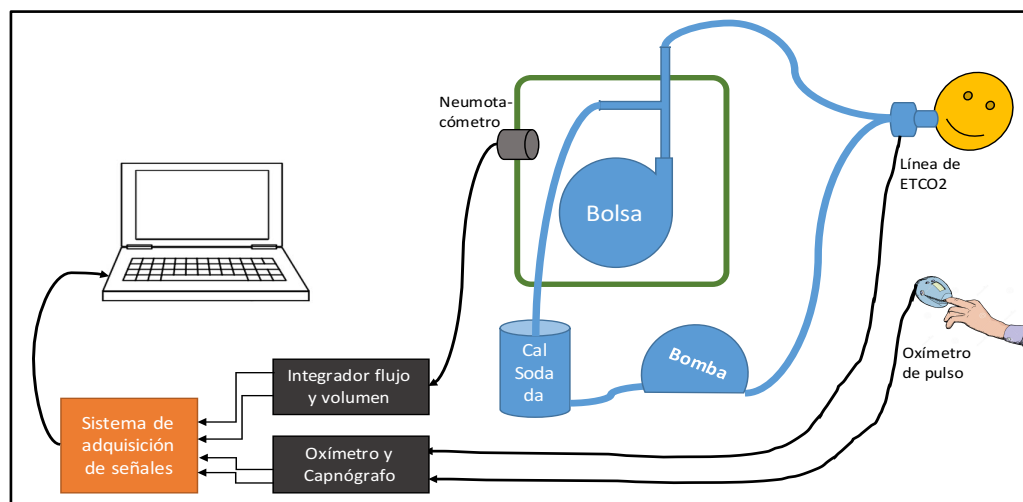


Figura 5: Esquema del sistema para realizar pruebas de respuesta ventilatoria. En azul se muestra el circuito cerrado para la re-respiración. En verde se ejemplifica la caja acrílica que contiene la bolsa. En negro se ilustran las señales colectadas, las flechas muestran la dirección de procesamiento de las señales hasta el equipo de cómputo.



Figura 6: Sistema. Del lado izquierdo el circuito cerrado para re-respiración, del lado derecho los recursos para colección y procesamiento de señales.

Una vez colectados los datos para la prueba en el sistema AqcKnowledge, se extraen los siguientes datos por medición directa y respiración a respiración: volumen corriente (VT), tiempo inspiratorio (T_i), tiempo total del ciclo respiratorio (T_{tot}), dióxido de carbono exhalado ($ETCO_2$) máximo del ciclo respiratorio, saturación de oxígeno promedio del ciclo respiratorio (SpO_2); éstas se muestran en las figuras 7 y 8 A.

Una vez concentradas estas variables en una hoja de cálculo de Excel, fueron exportadas al programa STATA, versión 13 para obtener la pendiente de respuesta a la hipoxemia y a la hipercapnia por medio de un análisis de regresión bivariado, (figuras: 7 y 8 B)

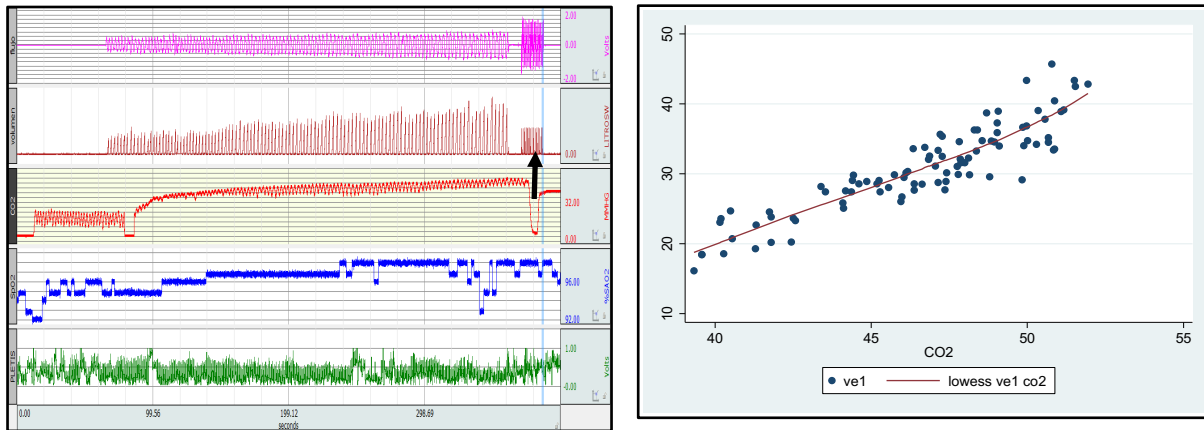


Figura 7 A y B: Prueba individual de respuesta ventilatoria a la hipercapnia normoxémica. En la figura A se muestran los canales de las señales colectadas. En rosa se muestra la señal de flujo obtenida por el neumotacógrafo, debajo en marrón se observa la integración del volumen corriente inspirado, en rojo se muestra el gráfico de ETCO_2 , nótese cómo se incrementa progresivamente, mientras que la SpO_2 (en azul) se mantiene todo el tiempo por arriba de 90%. En verde se muestra la onda pletismográfica del pulso. Al final de la prueba, se realiza una validación del volumen por medio de una jeringa de 1 L calibrada para ello, esta parte se señala con una flecha en el gráfico de flujo y volumen. En la figura B se muestra el gráfico de dispersión con la línea de regresión, en este caso, la pendiente fue de 2.1 L/min/mmHg de dióxido de carbono.

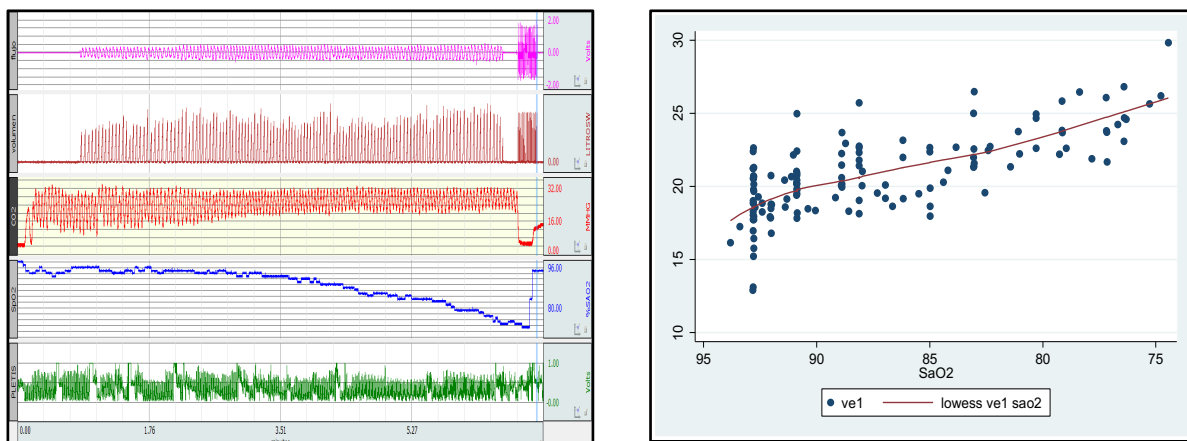


Figura 8 A y B: Prueba individual de respuesta ventilatoria a la hipoxemia isocápnica. En la figura A se muestran los canales las señales colectadas. En rosa se muestra la señal de flujo obtenida por el neumotacógrafo, debajo en marrón se observa la integración del volumen corriente inspirado, en rojo se muestra el gráfico de ETCO_2 , nótese como se mantiene en máximo de 32 mmHg durante toda la prueba, mientras que la SpO_2 (en azul) observa un descenso desde 95 hasta 75%. En verde se muestra la onda pletismográfica del pulso. Al final de la prueba, se realiza una validación del volumen realizado, por medio de una jeringa de 1 L calibrada para ello. En cada prueba debe realizarse la calibración del volumen. En la figura B se muestra el gráfico de dispersión con la línea de regresión, en este caso, la pendiente fue de $-0.7 \text{ L/min/\%}$ de caída en la SpO_2 .

8.4.2. Procedimiento de las pruebas de respuesta ventilatoria la hipercapnia e hipoxia.

GENERALIDADES. Los sujetos se estudiaron durante la mañana y en ayuno. Se realizó una prueba de respuesta ventilatoria a la hipoxia y una a la hipercapnia durante una sola sesión y se realizó una segunda con 24 horas de diferencia. El sujeto se colocó en una silla cómoda en una habitación con poco ruido y con reposo de al menos 30 minutos antes de la prueba. Todos los registros gráficos fueron ocultos a los sujetos durante la prueba. La ventilación se midió tanto para la prueba de hipercapnia como para la de hipoxia con la técnica descrita en la sección anterior, lo que permitió una medición exacta con un neumotacógrafo a pesar de que la composición gaseosa dentro de la bolsa se modificara continuamente. El neumotacógrafo se comunica al interior de la caja por una de las paredes y se conecta a un transductor de presión. La señal de flujo se integra y se obtiene un registro continuo de la ventilación en un sistema de colección de señales.

PRUEBA DE HIPERCAPNIA HIPERÓXICA

- En la bolsa impermeable a gases se coloca una mezcla de 7% de CO₂ y 93% de oxígeno, que permite re-respirar el dióxido de carbono producido por el sujeto y evitando al mismo tiempo la hipoxia tisular. La bolsa (dentro de la caja hermética), queda expuesta al exterior por medio de una llave de tres vías, a la que se coloca un filtro de baja resistencia desechable, y una boquilla plástica con forma ergonómica y reutilizable. El otro extremo de la llave se deja expuesto al aire ambiente. Se monitorea continuamente la presión de dióxido de carbono al final de la espiración (ETCO₂) y la SaO₂ por oximetría.
- La bolsa se llena aproximadamente con un volumen de mezcla igual a la capacidad vital medida en el sujeto, más aproximadamente un litro.
- El sujeto sentado respira al aire ambiente por la boquilla durante cinco minutos hasta alcanzar el estado estable (ETCO₂ $\pm$ 1 mmHg).

- Posteriormente se gira la llave de tres vías para iniciar la re-respiración después de una espiración máxima. Durante esta prueba, no se debe activar la bomba de circulación de flujo en el circuito.
- Unos segundos después del inicio de la respiración, se alcanzará una meseta en la PCO_{2et} que se incrementará lentamente por la producción metabólica de CO_2 . Se ha encontrado que, a partir de la meseta, se equilibra la PCO_2 de la sangre arterial y venosa mixta, por lo que se mide directamente el estímulo respiratorio.
- La SaO_2 se debe mantener constantemente por arriba de 92% para evitar una potenciación de la respuesta a la hipercapnia por el estímulo hipóxico.
- La prueba concluye hasta alcanzar 50 mmHg de $ETCO_2$, o por lo menos, elevar 15 mmHg desde su nivel basal en caso de pacientes con hipercapnia crónica; o bien, cuando el sujeto no pueda continuar por síntomas como disnea, fatiga o cefalea.
- Inmediatamente después de concluir el registro del flujo del paciente, se realiza la calibración del volumen por medio de una jeringa de un litro, calibrada en forma estándar.
- Inmediatamente después de concluir la prueba, se interroga a los sujetos acerca de la presencia de síntomas: cefalea con una EVA de 0 a 10, disnea con la escala de BORG (ver anexos), mareo sí o no.

PRUEBA DE HIPOXEMIA ISOCÁPNICA

Para la prueba de respuesta ventilatoria a hipoxia se utilizó la técnica descrita por Rebuck y Campbell.¹⁵

Esta prueba es similar a la anterior.

- Se utiliza la misma bolsa, esta vez conteniendo aire ambiente.
- Para mantener estable la PCO_2 se utiliza un circuito que una la boquilla con el extremo distal de la bolsa. El aire es bombeado a través de este circuito con un compresor que genera hasta 30 L/min, regulado por un reóstato y pasándolo por un absorbedor de cal sodada antes de regresarlo al circuito. Si hay tendencia al incremento de la $ETCO_2$, se aumenta el flujo de aire por el circuito de

lavado de CO₂ para normalizarla y viceversa, hasta lograr mantener estable la ETCO₂ durante toda la prueba para garantizar una prueba de hipoxia isocápnic.

- En esta prueba, el estímulo respiratorio es la saturación arterial de oxígeno, que se mide directamente con el oxímetro de pulso. De igual manera que en la prueba de hipercapnia, se obtuvieron las señales de ventilación minuto (VE), SaO₂ y PCO_{2et}.
- La prueba comienza con el sujeto respirando por la boquilla y la re-respiración inicia cuando se alcance el estado estable con PCO_{2et} a un nivel determinado previamente como PCO_{2et} basal.
- La prueba termina cuando la SaO₂ descienda a 75% o cuando el sujeto refiera molestias (mareo o disnea) que le impidan continuar con la prueba.
- Se realiza la calibración del volumen con la jeringa de 1 L.
- Se interrogan los síntomas (*vide supra*).

8.5. Número necesario de sujetos de investigación

Se realizó una selección consecutiva de sujetos que cumplieran con los criterios de inclusión en el período de reclutamiento.

8.6. Criterios de inclusión y exclusión

- Hombres o mujeres.
- Sin comorbilidades conocidas.
- Mayores de 18 años.
- Que hayan fumado menos de 100 cigarros en su vida.
- Sin tratamiento farmacológico, ni control anticonceptivo de tipo hormonal

- Residentes de la Ciudad de México o zona metropolitana en localidades no menores a una altitud de 2000 metros sobre el nivel del mar, con una estancia mayor a 6 meses.

8.7. Captura, procesamiento, análisis e interpretación de la información

Cada prueba de reto fue analizada de acuerdo con lo descrito en la metodología, haciendo mediciones en cada ciclo respiratorio de las señales registradas. Una vez colectadas en una base de datos, se analizó la pendiente de respuesta en volumen minuto a cada unidad de reto por medio de una regresión lineal simple.

Para presentar los resultados se utilizó estadística descriptiva de acuerdo con las variables y su distribución. En general, los datos fueron presentados en medianas y percentiles 25 y 75 como medidas de tendencia central y dispersión, respectivamente. Para la comparación de medianas en muestras no relacionadas se utilizó la prueba de rangos señalados de Wilcoxon. El estudio de la repetibilidad en las pruebas de reto inició con un análisis de la varianza intra-sujeto; una vez que se comprobó que no eran significativamente diferentes las mediciones relacionadas, realizamos coeficiente de correlación de concordancia, de acuerdo con el método descrito por Lin, en 1989. Al corroborar una asociación robusta en la repetibilidad de las pruebas de reto ventilatorio, procedimos al análisis de acuerdo con el método de diferencias de medias y gráficos de Bland y Altman. Finalmente, se analizó el comportamiento de la concordancia agrupando a los sujetos en aquéllos que respondieron o no, a la prueba de reto ventilatorio con un valor de corte de 1 L/min/unidad de reto, según fuera el caso, por medio de una tabla de contingencia y el valor obtenido de la Kappa de Cohen.

Para el procesamiento del análisis estadístico se utilizó el programa STATA, versión 14.

8.8. Consideraciones éticas

La presente investigación se apega a los lineamientos nacionales e internacionales en materia de investigación clínica en humanos. Se aseguró la confidencialidad de la información proporcionada por los sujetos de investigación.

Las maniobras realizadas a los sujetos de investigación cuentan con una metodología estandarizada reconocida a nivel mundial y se consideran seguras. Las molestias ocasionadas al sujeto no son de alto impacto y en todo momento se suspendieron las maniobras de reto en caso de síntomas que lo indicaran. No se documentaron efectos adversos mayores en la realización de las pruebas.

De acuerdo con la Ley General de Salud en Materia de Investigación, se trata de un estudio de Riesgo Mayor que el Mínimo.

El proyecto ha sido aprobado por el comité de ética e investigación del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias, Ismael Cosío Villegas, con el código: C46-15.

9. RESULTADOS

Se estudiaron un total de 44 sujetos. A dos de ellos no se les realizó una segunda medición de las pruebas de reto por rechazar efectos indeseables (cefalea y disnea transitoria). A un participante no se le realizó segunda prueba de hipoxemia por problemas técnicos con el equipo. El 43% de los sujetos fueron mujeres y 57% hombres. La mediana de edad fue de 30 años con mínimo de 21 y máximo de 61 años.

En la prueba de reto hipercápnico, la pendiente de respuesta ventilatoria de todo el grupo resultó con una mediana de **2.59 L/min/mmHg**, en cuanto a la dispersión, el percentil 25 fue de 1.67 y el percentil 75 de 3.9 L/min/mmHg. En la prueba de reto hipoxémico, la pendiente de respuesta en volumen minuto fue de **1.41 L/min/%** de desaturación. El percentil 25 fue de 0.60 y el percentil 75 de 2.23 L/min/% de desaturación. Estos valores se presentan en el gráfico 1.

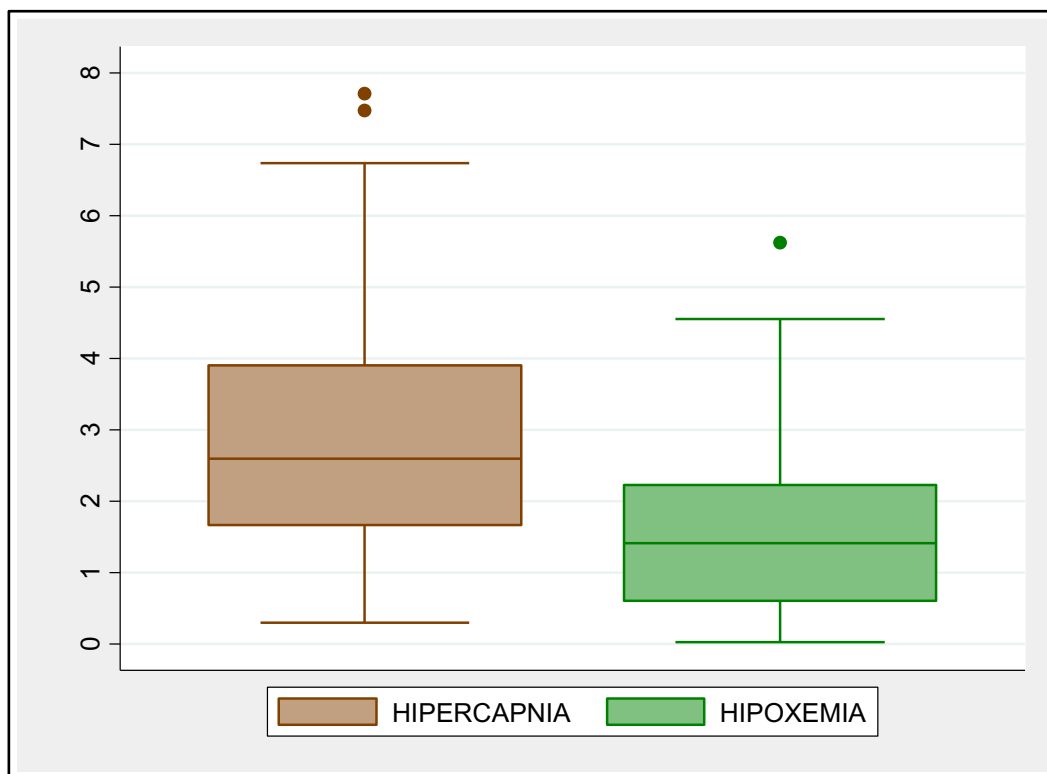


Gráfico 1: Pendientes de respuesta ventilatoria a la hipercapnia y a la hipoxemia en la totalidad del grupo estudiado.

Cuando se estudiaron estas respuestas en función del género, encontramos una menor pendiente de respuesta en la prueba de hipoxemia en las mujeres, la cual resultó estadísticamente significativa, mientras que no fue así en la prueba de hipercapnia. Los resultados se muestran en la tabla 1 y en los gráficos 2 y 3.

Prueba	Total	Hombres	Mujeres	p
Hipoxemia	1.41 (0.6-2.23)	2.00 (1.0-2.8)	1.02 (0.43-1.57)	p = 0.0032
Hipercapnia	2.59 (1.67-3.9)	2.55 (1.6-4.0)	2.69 (1.8-3.7)	p = 0.9
Resultados expresados en Mediana (p25–p75)				

Tabla 1: Pendiente de respuesta ventilatoria a las pruebas de reto ventilatorio en el grupo completo y diferencias por sexo.

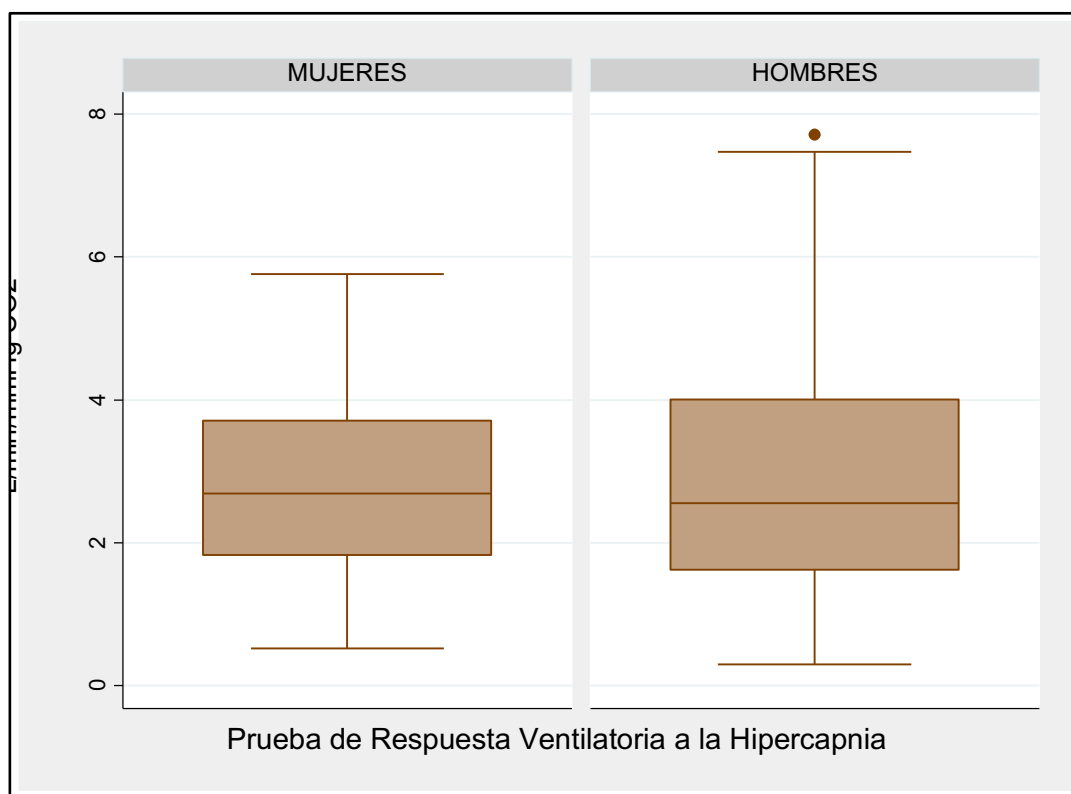


Gráfico 2: Pendiente de respuesta ventilatoria a la hipercapnia en grupos de acuerdo con el género.

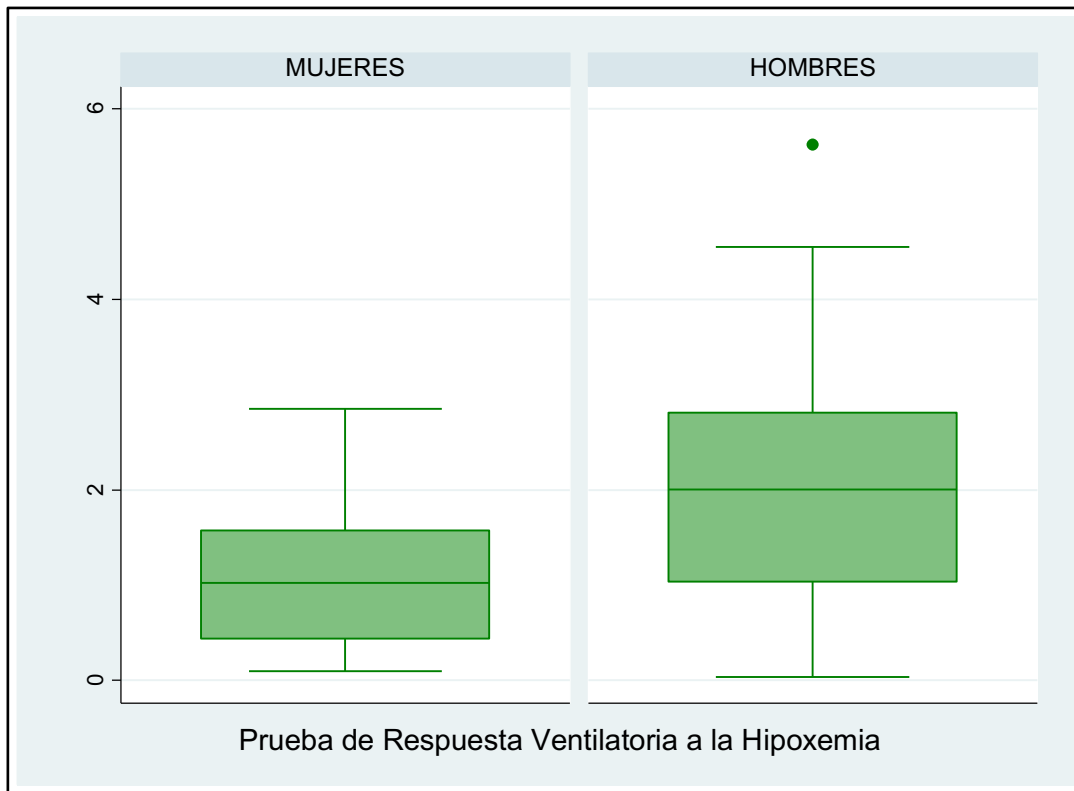


Gráfico 3: Pendiente de respuesta ventilatoria a la hipoxemia en grupos de acuerdo con el género.

9.1. Repetibilidad en las pruebas de respuesta ventilatoria

Inicialmente se realizó un análisis de varianza intra-sujeto para mediciones repetidas en las dos pruebas de reto, encontrando una $p=0.53$ para la prueba de hipercapnia y $p=0.33$ en la de hipoxemia, por lo que no se encontraron diferencias entre las dos mediciones realizadas en ambas pruebas de reto. Posteriormente, se realizó el coeficiente de correlación de concordancia para ambas pruebas de reto, encontrando un **CCC de 0.801** (IC 0.7 - 0.91 $p<0.001$) y de **0.802** (IC 0.7 – 0.91 $p<0.001$) para las pruebas de hipercapnia e hipoxemia, respectivamente.

En el gráfico 4, se presenta la dispersión de las pruebas de hipercapnia en las dos muestras realizadas, diferenciadas por sexo, en triángulos verdes se presentan los hombres y en círculos rojos las mujeres; se muestra la línea de referencia de asociación lineal en color rojo.

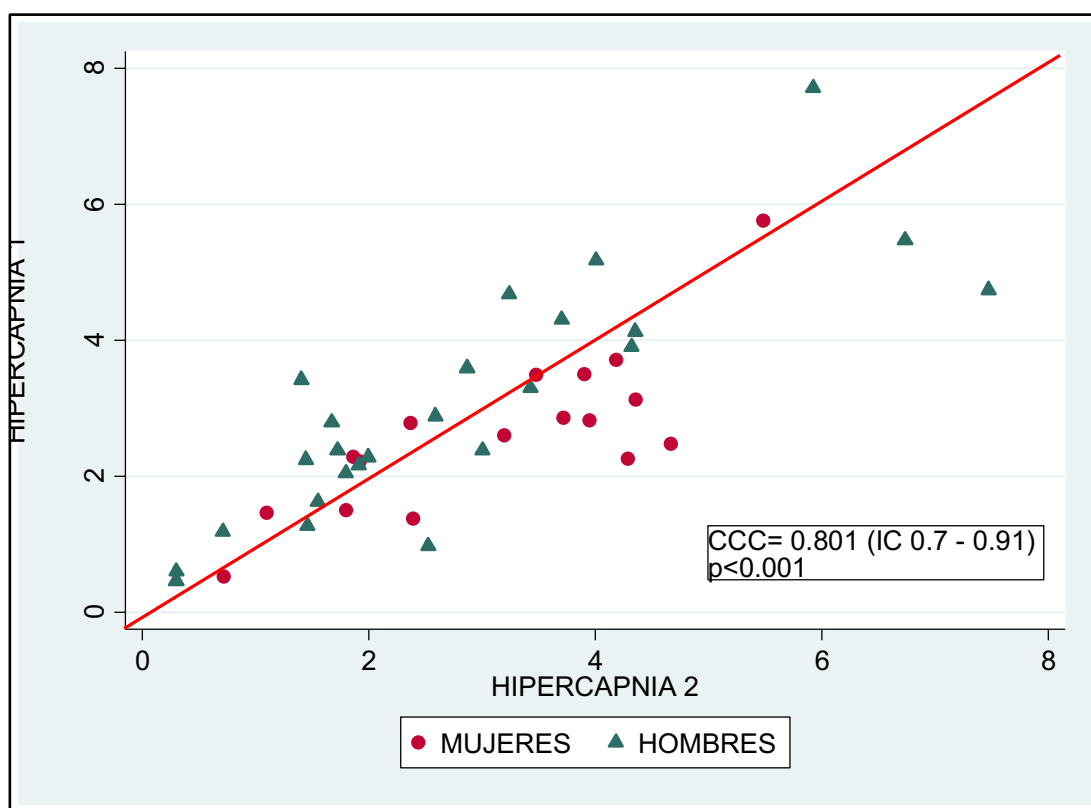


Gráfico 4: Gráfico de dispersión para repetibilidad en la prueba de hipercapnia.

En el gráfico 5, se presenta la dispersión de las pruebas de hipoxemia en las dos muestras realizadas, diferenciadas por sexo, en triángulos verdes se presentan los hombres y en círculos rojos las mujeres; se muestra la línea de referencia de asociación lineal en color rojo.

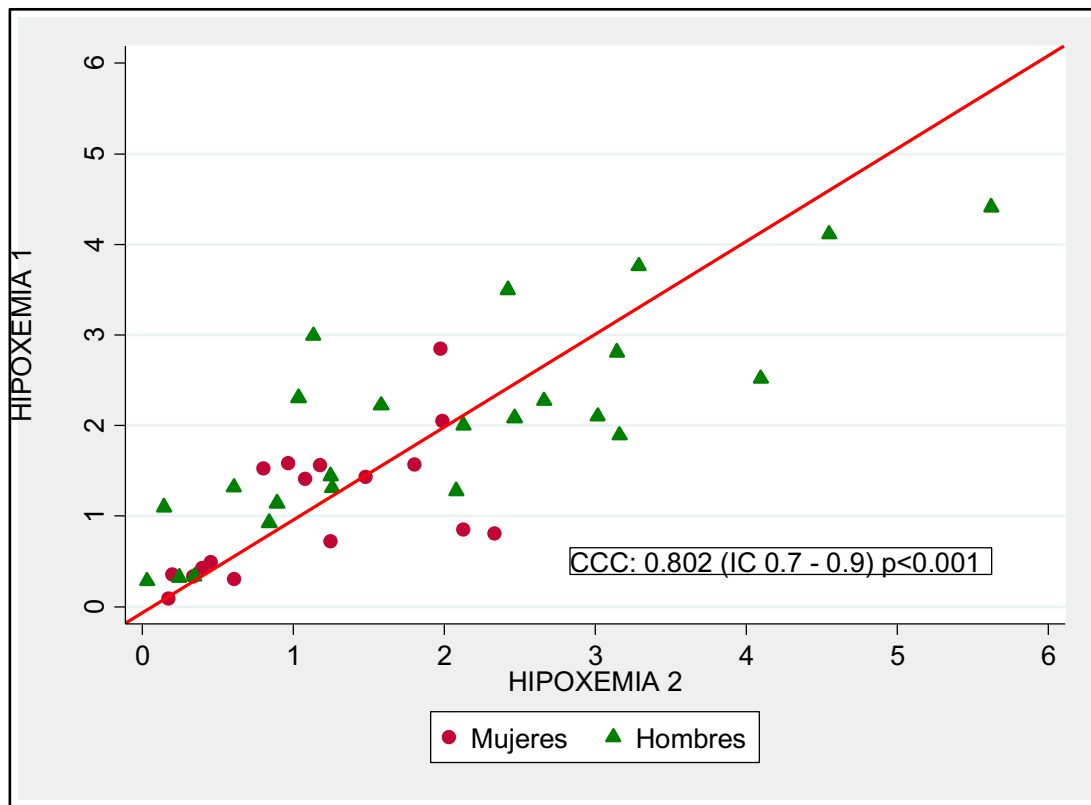


Gráfico 5: Gráfico de dispersión para repetibilidad en la prueba de hipoxemia.

9.2. Acuerdo en las mediciones repetidas de las pruebas de reto ventilatorio

Cuando se analizó el acuerdo de las mediciones repetidas en el reto de respuesta ventilatoria a los dos estímulos químicos, se encontró que la diferencia de medias en ambas pruebas de reto hipercápnico fue de 0.08 con un IC95% de -2.04 a 1.88.

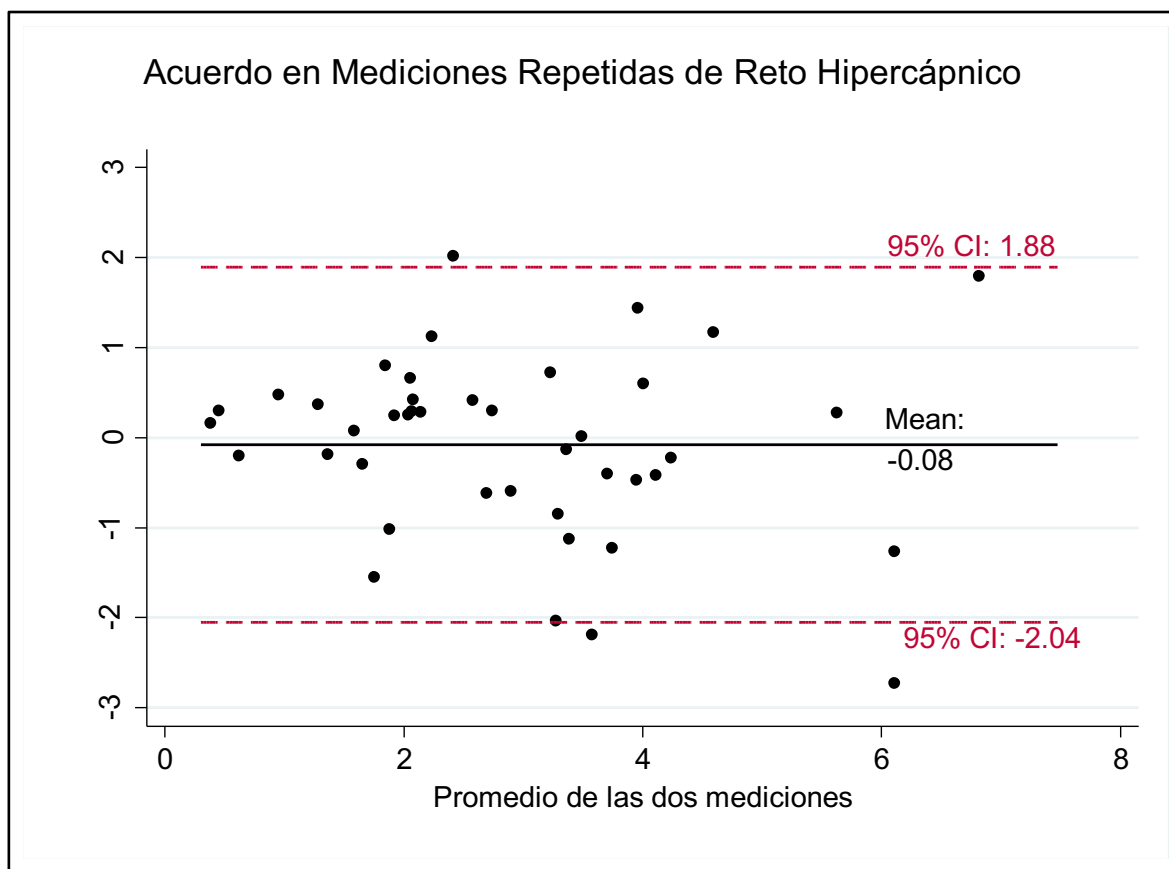


Gráfico 6: Gráfico de acuerdo con el método de Bland y Altman construido con las dos mediciones relacionadas de reto hipercápnico.

En cuanto al reto de respuesta ventilatoria a la hipoxemia, se encontró que la diferencia de medias en ambas pruebas de reto hipoxémico fue de 0.007 con un IC95% de -1.47 a 1.46.

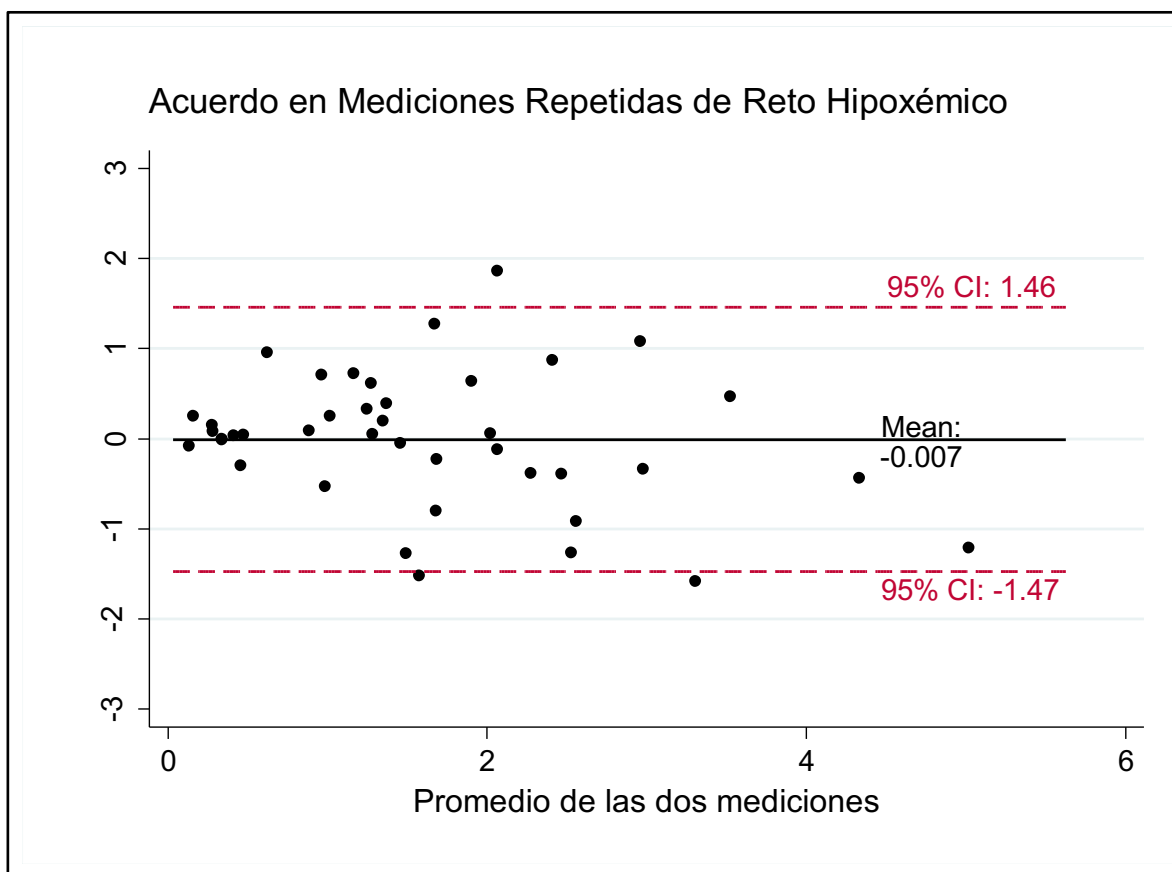


Gráfico 7: Gráfico de acuerdo con el método de Bland y Altman construido con las dos mediciones relacionadas de reto hipoxémico.

9.3. Respondedores y no respondedores

Se realizó al análisis de cuántos pacientes consistentemente mostraron respuesta a los retos quimiostáticos agudos tomando como valor de corte 1 L/min/unidad de reto.

9.3.1. Concordancia de respuesta a la hipercapnia

En el gráfico 8 se muestra nuevamente la dispersión de las dos mediciones de la prueba de respuesta a la hipercapnia, en ella se colocó la línea de referencia con la que se definió respuesta ventilatoria a la hipercapnia. La concordancia por el método Kappa de Cohen mostró que el acuerdo general de las mediciones fue de 95.2%, consistentemente, 37 sujetos (88%) mostraron respuesta a la hipercapnia y 3 sujetos (7%) no obtuvieron respuesta al reto ofrecido. El valor de **Kappa** se encontró en **.724** ($p < 0.001$).

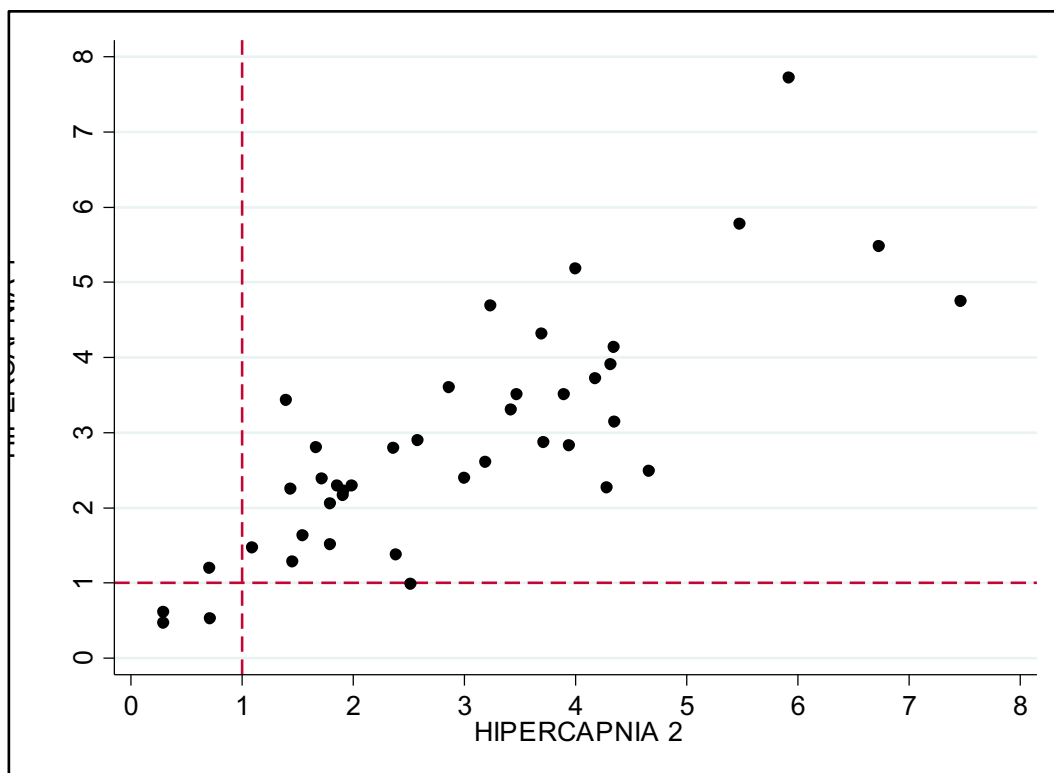


Gráfico 8: Dispersión de las mediciones repetidas de reto a la hipercapnia, con línea de referencia en el valor de corte de 1 L/min/mmHg.

9.3.2. Concordancia de respuesta a la hipoxemia

En el gráfico 9 se muestra nuevamente la dispersión de las dos mediciones de la prueba de respuesta a la hipoxemia, en ella se colocó la línea de referencia con la que se definió respuesta ventilatoria a la hipoxemia. La concordancia para variables dicotómicas obtenido por el método Kappa de Cohen mostró que el acuerdo general de las mediciones de hipoxemia fue de 80.5%, consistentemente, 23 sujetos (56.1%) mostraron respuesta a la hipoxemia y 10 sujetos (24.4%) no obtuvieron respuesta al reto ofrecido. El valor de **Kappa** se encontró en **.567** ($p < 0.001$).

Cuando comparamos a los sujetos que respondieron versus a los que no lo hicieron, encontramos que el 38% de las mujeres sí mostraron respuesta al reto hipoxémico y 74% de los hombres, siendo estas proporciones significativamente diferentes ($p = 0.02$). La edad no se encontró diferente entre aquéllos que respondieron y los que no lo hicieron ($p = 0.63$).

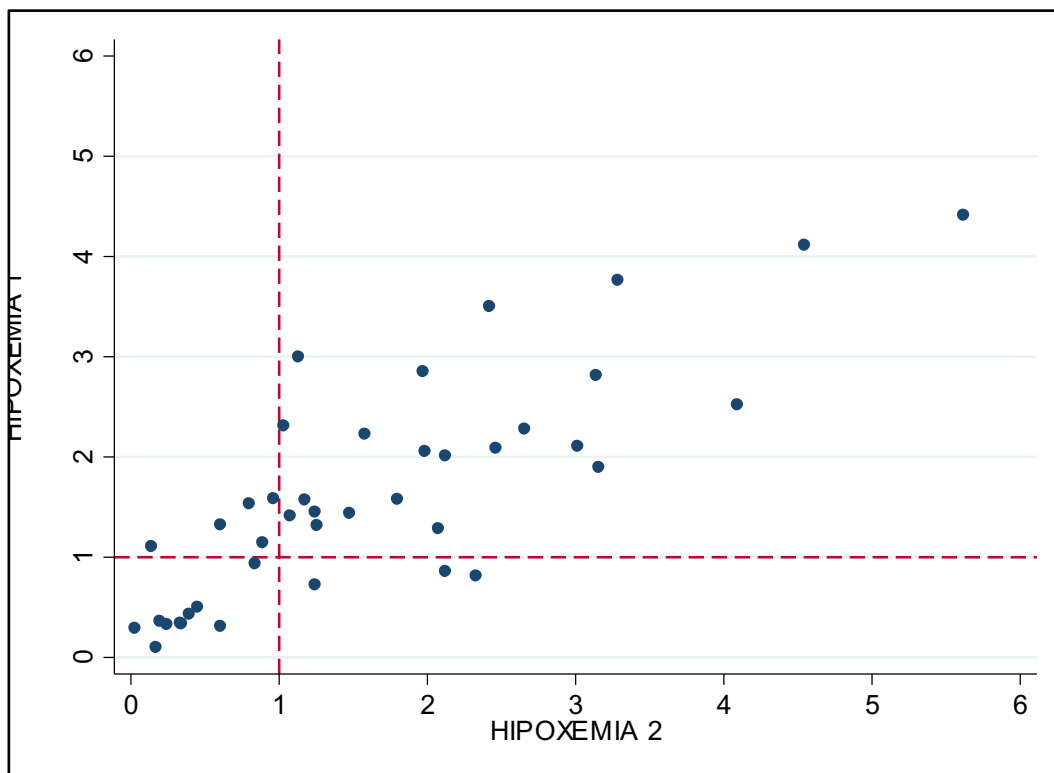


Gráfico 9: Dispersión de las mediciones repetidas de reto a la hipoxemia, con línea de referencia al valor de corte de 1 L/min/% de desaturación.

9.3.3. No respondedores a estímulos quimioestáticos agudos

Para analizar detallada e individualmente el comportamiento en los sujetos que no alcanzaron el umbral considerado como respuesta a la hipercapnia y a la hipoxemia, a continuación, se muestran los trazados de dichos sujetos en las pruebas individuales, así como un gráfico que muestra a los diferentes sujetos que no respondieron en ambas pruebas de retos químicos.

9.3.3.1. No respuesta a hipercapnia

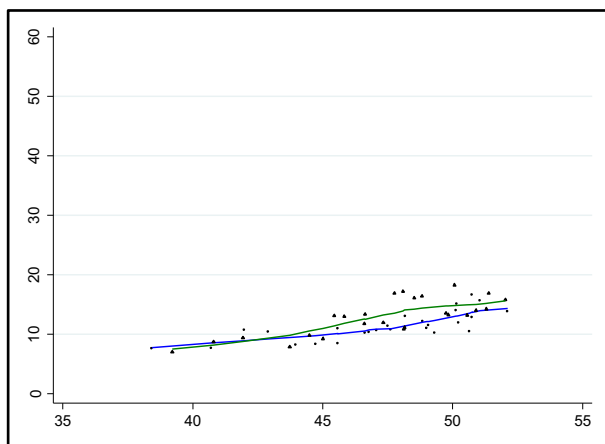


Gráfico 10: Sujeto 1 sin respuesta a la hipercapnia

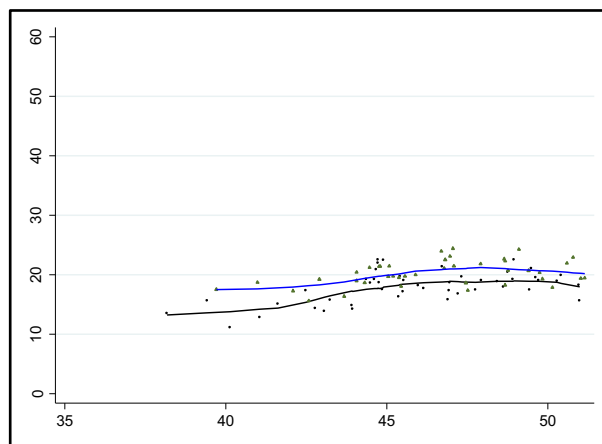


Gráfico 11: Sujeto 2 sin respuesta a la hipercapnia

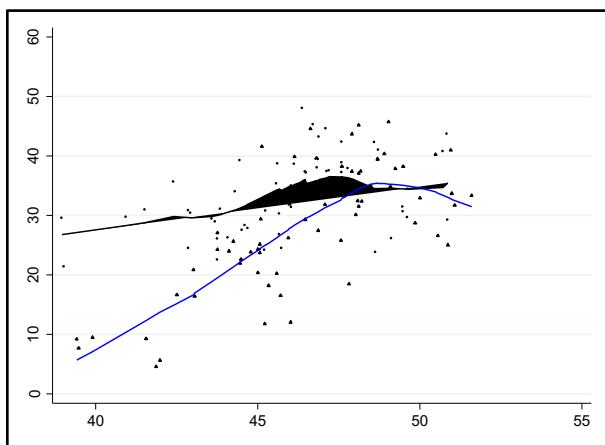


Gráfico 12: Sujeto 3 sin respuesta a la hipercapnia

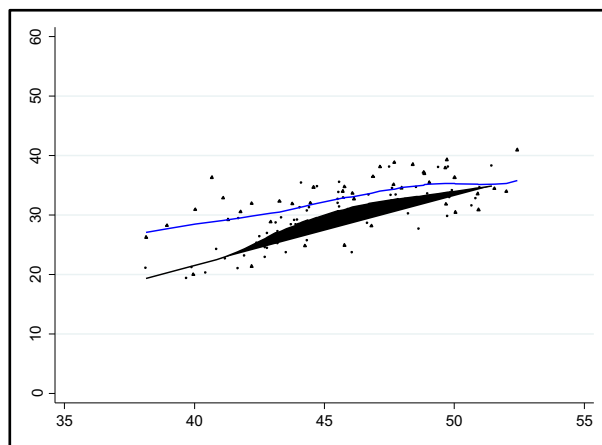


Gráfico 13: Sujeto 4 sin respuesta a la hipercapnia

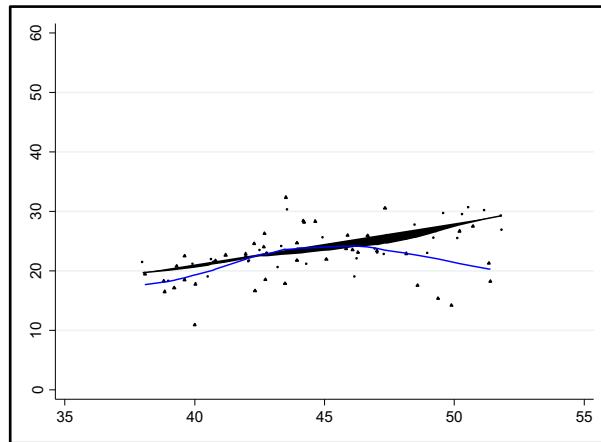


Gráfico 14: Sujeto 5 sin respuesta a la hipercapnia

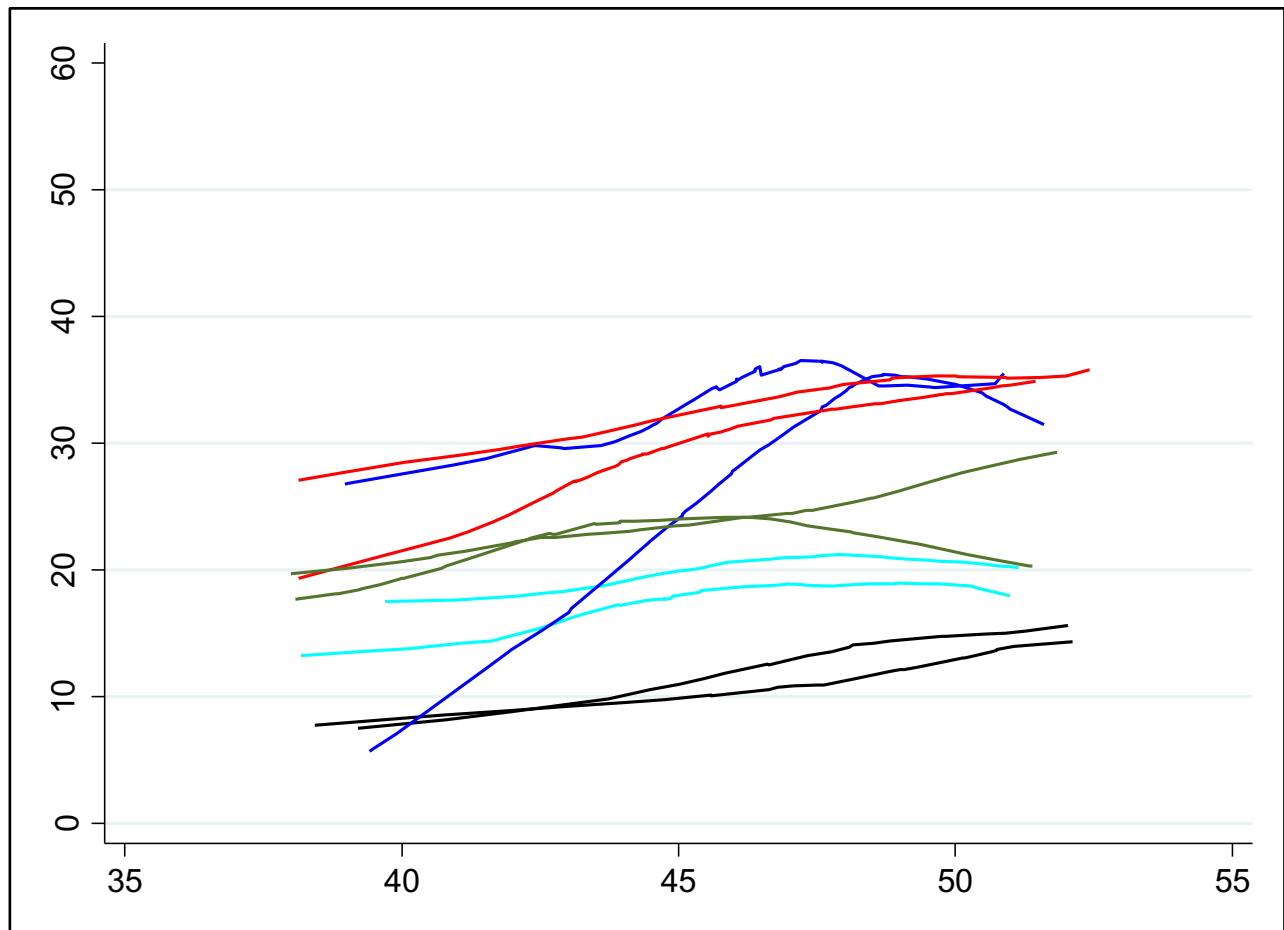


Gráfico 15: Conjunto de sujetos sin respuesta a la hipercapnia. Cada color corresponde a un sujeto y se muestran sus dos respectivas pruebas de reto.

9.3.3.2. No respuesta a hipoxemia

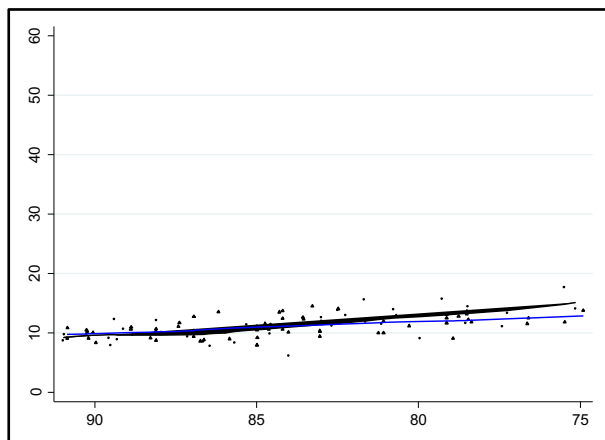


Gráfico 16: Sujeto 1 sin respuesta a la hipoxemia

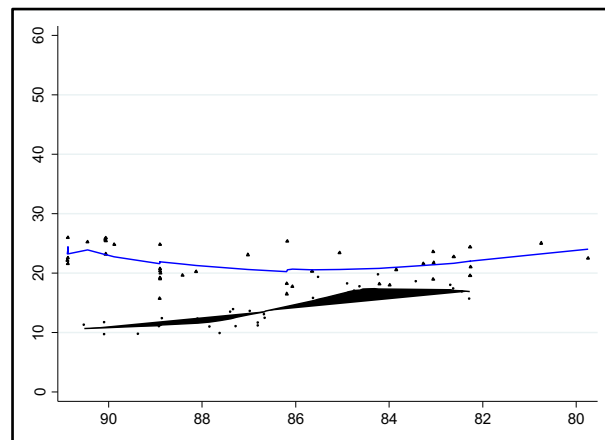


Gráfico 17: Sujeto 2 sin respuesta a la hipoxemia

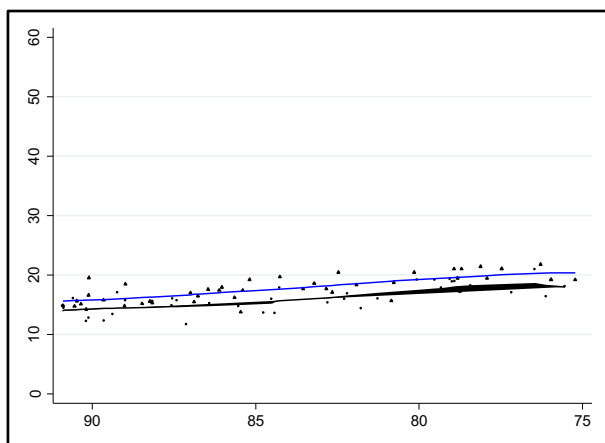


Gráfico 18: Sujeto 3 sin respuesta a la hipoxemia

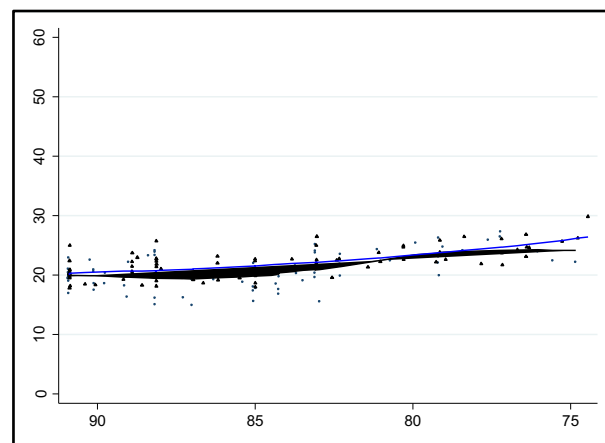


Gráfico 19: Sujeto 4 sin respuesta a la hipoxemia

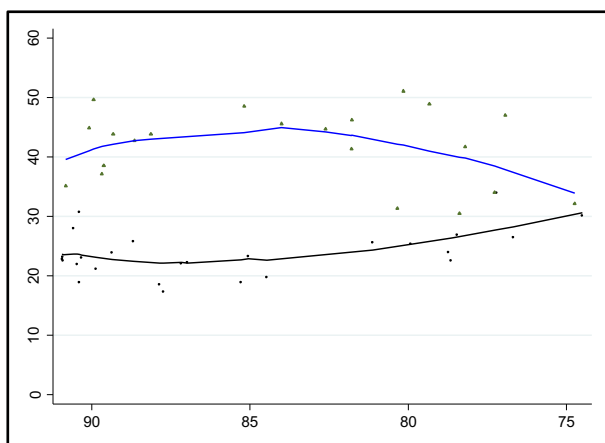


Gráfico 20: Sujeto 5 sin respuesta a la hipoxemia

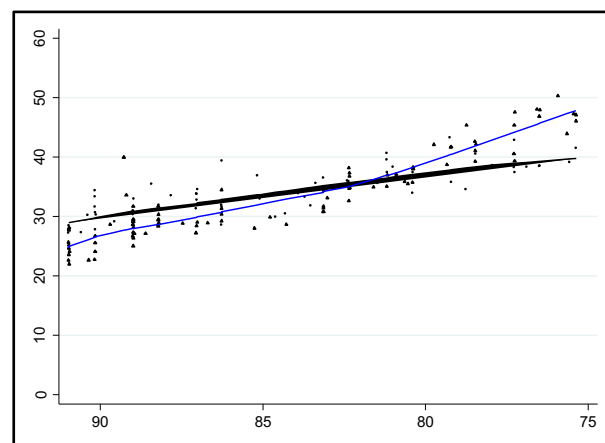


Gráfico 21: Sujeto 6 sin respuesta a la hipoxemia

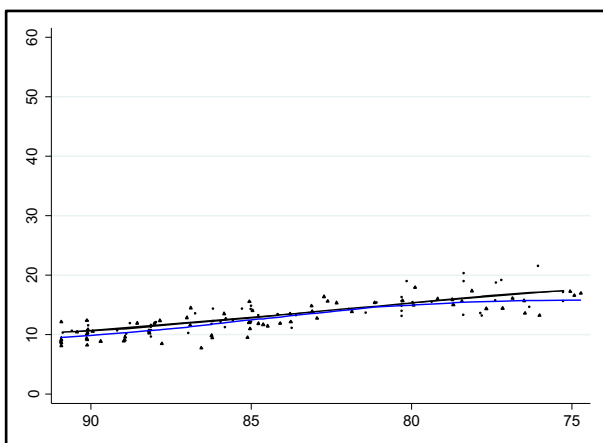


Gráfico 22: Sujeto 7 sin respuesta a la hipoxemia

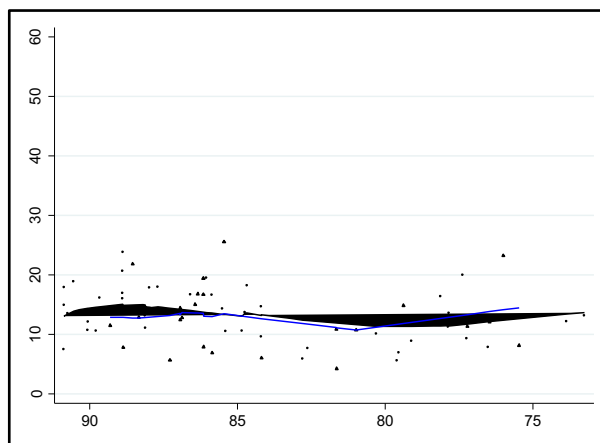


Gráfico 23: Sujeto 8 sin respuesta a la hipoxemia

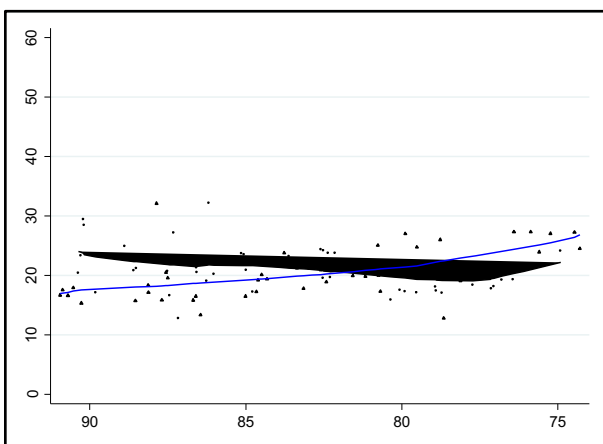


Gráfico 24: Sujeto 9 sin respuesta a la hipoxemia

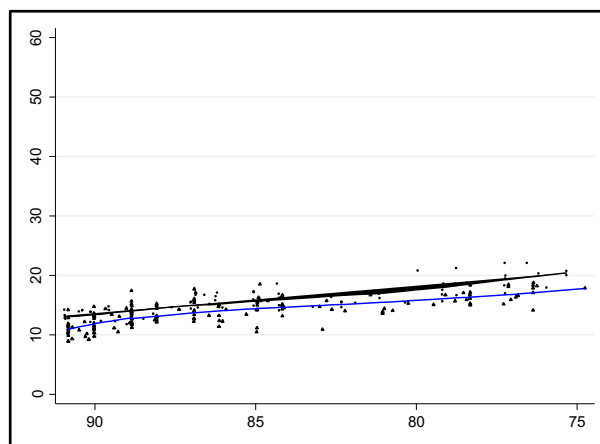


Gráfico 25: Sujeto 10 sin respuesta a la hipoxemia

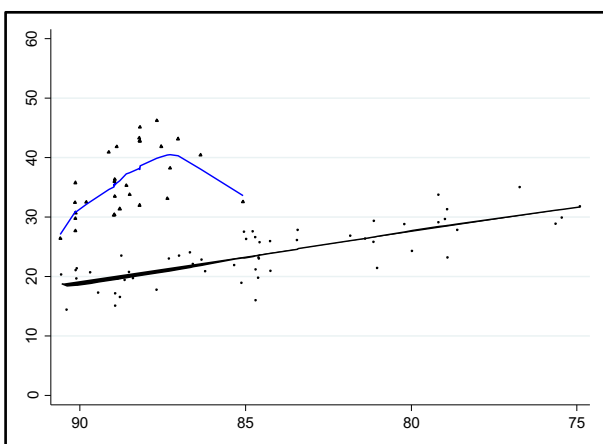


Gráfico 26: Sujeto 11 sin respuesta a la hipoxemia

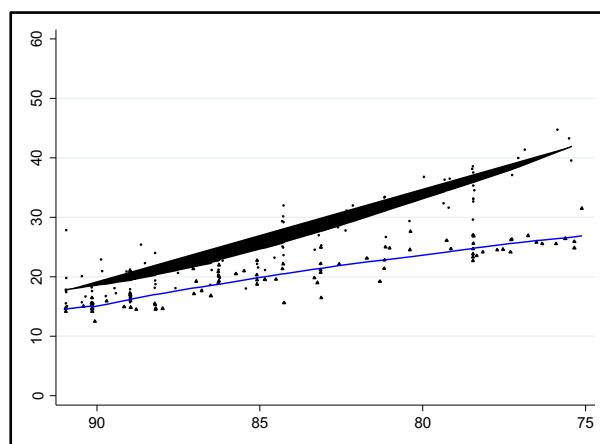


Gráfico 27: Sujeto 12 sin respuesta a la hipoxemia

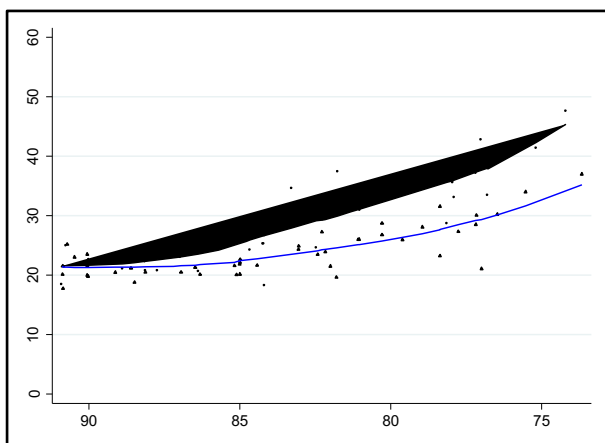


Gráfico 28: Sujeto 13 sin respuesta a la hipoxemia

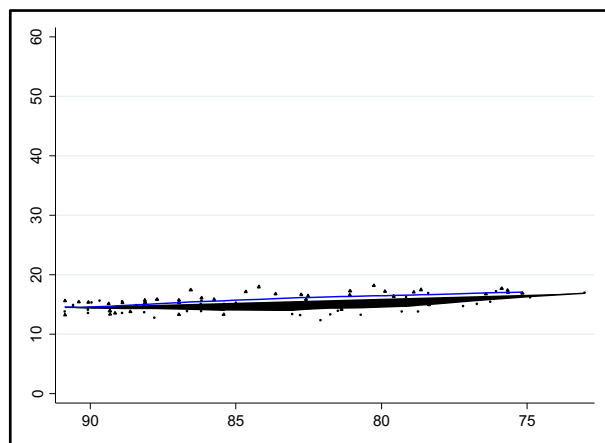


Gráfico 29: Sujeto 14 sin respuesta a la hipoxemia

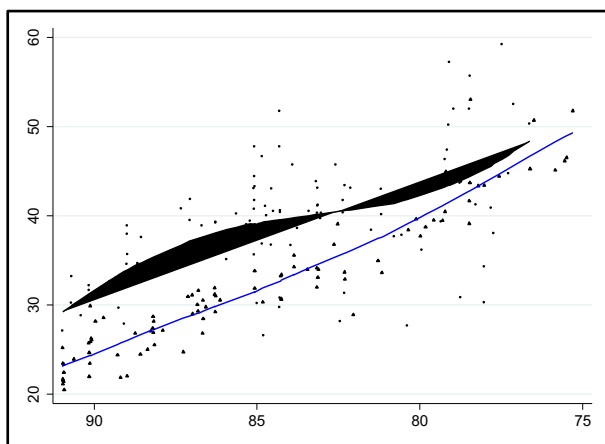


Gráfico 30: Sujeto 15 sin respuesta a la hipoxemia

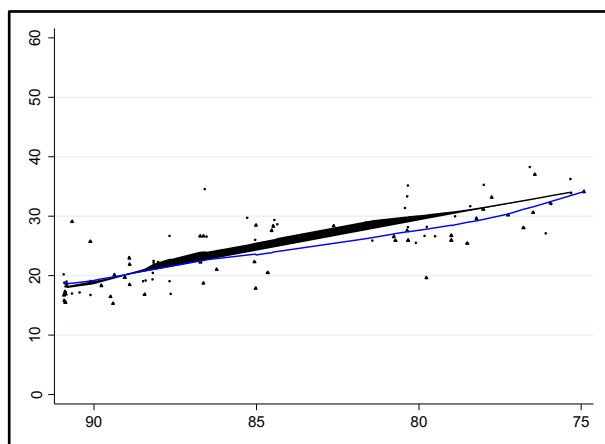


Gráfico 31: Sujeto 16 sin respuesta a la hipoxemia

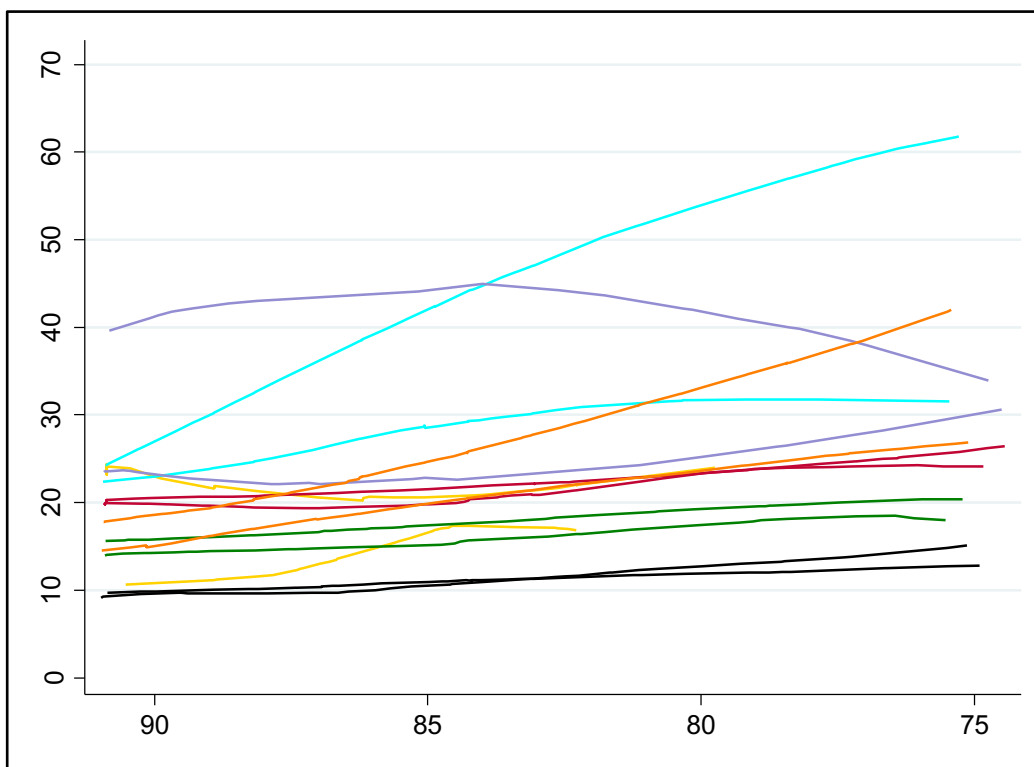


Gráfico 32: Primer grupo de sujetos sin respuesta a la hipoxemia

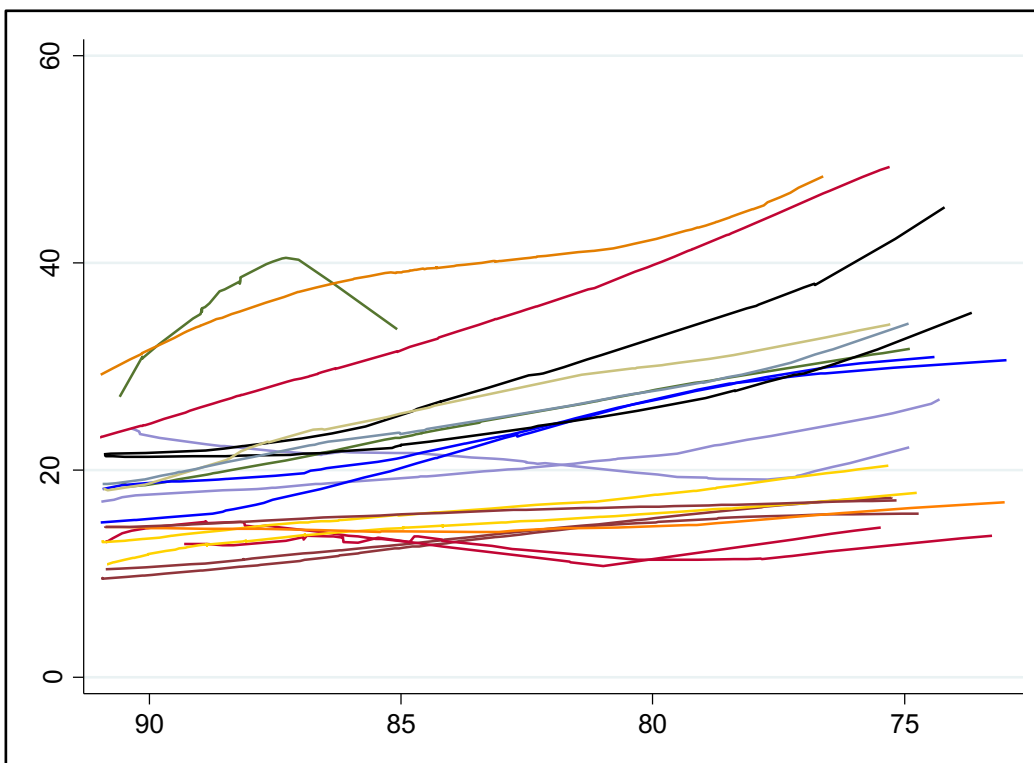


Gráfico 33: Segundo grupo de sujetos sin respuesta a la hipoxemia

9.4. Frecuencia de síntomas durante las pruebas de reto

Inmediatamente después de las pruebas de reto, se encontraron las siguientes frecuencias en los síntomas interrogados (tabla 2). Como se puede observar, la disnea fue de mayor intensidad durante la prueba de reto hipercápnico y con mayor frecuencia se reportó cefalea como síntoma en ese mismo reto. Podemos agregar, que los síntomas fueron transitorios y sólo fueron motivo de suspensión de las pruebas en un caso.

	Hipercapnia	Hipoxemia
Disnea por Escala de Borg *	3 (2 – 5)	2 (2 – 5)
Cefalea ⁺	8%	1%
Náusea ⁺	1%	1%
Mareo ⁺	6%	6%
* Expresado en mediana y (percentil 25 – 75)		
+ Expresado en porcentaje.		

Tabla 2: Descripción de los síntomas reportados durante la realización de las pruebas de respuesta ventilatoria.

10. DISCUSIÓN

El estudio de la respuesta ventilatoria a estímulos químicos ha tenido gran interés desde hace varias décadas para la comprensión de la fisiología respiratoria, cobrando especial importancia llevar a cabo este estudio en diversas poblaciones, situaciones y/o patologías para la identificación tanto de la respuesta normal, como de las diferentes circunstancias que pudieran comprometer esta respuesta ventilatoria, a la hipoxia, a la hipercapnia o a ambos estímulos químicos.

En la actualidad, a una altitud de 2240 metros sobre el nivel del mar, existe el trabajo previo realizado por el Dr. Sandoval Zarate²¹ en 1984, en donde se estudió únicamente la respuesta ventilatoria a la hipercapnia en 32 sujetos sanos nativos y residentes de la Ciudad de México y se reportó una respuesta similar a la reportada a nivel del mar, de 4.52 ± 1.29 L/min/mmHg y el trabajo realizado por el Dr. Vázquez García¹⁷ en 1998, que se llevo a cabo en sujetos sanos de la Ciudad de México, en donde se reportó una respuesta ventilatoria a la hipercapnia de 3.0 ± 1.4 L/min/mmHg, y una respuesta ventilatoria a la hipoxemia de 0.7 ± 0.6 L/min/% de desaturación. En nuestro estudio, se evidenció una pendiente de respuesta ventilatoria a la hipercapnia de 2.59 (1.67-3.9) L/min/mmHg, mientras que la pendiente de respuesta ventilatoria a la hipoxemia fue de 1.41 (0.6-2.23) L/min/% de desaturación.

Hasta el momento, no existen reportes acerca del estudio de la repetibilidad de las pruebas de respuesta ventilatoria a estímulos químicos, ya que, si bien la técnica se realiza de manera similar en diversas partes del mundo, en los diferentes estudios publicados únicamente se realiza una prueba por sujeto. Nuestro estudio, sería el primero en reportar ambas respuestas ventilatorias en términos de su repetibilidad.

En cuanto a estos resultados, el coeficiente de correlación de concordancia de Lin para ambas pruebas, fue de 0.801 (IC 0.7 - 0.91), $p < 0.001$, para la prueba de hipercapnia y de 0.802 (IC 0.7 – 0.91), $p < 0.001$, para la prueba de hipoxemia. Lo cual indica un grado de concordancia moderada para ambas pruebas.

En el acuerdo en las mediciones repetidas de las pruebas de reto ventilatorio por el método de Bland y Altman, se encontró una diferencia de medias de 0.08 para la prueba de respuesta ventilatoria a la hipercapnia y 0.007 para la prueba de respuesta ventilatoria a la hipercapnia.

10.1. Influencia genética en la respuesta ventilatoria a estímulos químicos

Ante la variación importante de la respuesta ventilatoria a estímulos químicos en diversos sujetos y poblaciones, se ha sugerido que la influencia genética juega un papel importante en la determinación de los impulsos ventilatorios. En estudios de pacientes con insuficiencia respiratoria inexplicable en quienes se encontró que la respuesta ventilatoria a la hipoxia estaba disminuida, se encontró una respuesta igualmente disminuida en miembros de la familia sanos. Sin embargo, no está claro si estos impulsos disminuidos son el resultado de factores dentro del entorno o si están bajo influencia hereditaria. Collins²² y colaboradores estudiaron la respuesta ventilatoria a la hipoxia y a la hipercapnia en gemelos dicigóticos (mismo entorno, genes diferentes) y en gemelos monocigóticos (mismo entorno, mismos genes).

Los sujetos de estudio consistieron en 12 pares de gemelos idénticos y 12 pares de gemelos no idénticos. Ambos miembros de los pares de gemelos no idénticos eran del mismo sexo. Los pares de

gemelos no idénticos tenían edades comprendidas entre 13 y 26 años (promedio de 17.2 años) y los pares de gemelos idénticos de 12 a 18 años (promedio de 14.5 años). Todos los sujetos eran sanos, sin antecedente de enfermedad pulmonar, sin ingesta de algún medicamento y eran nativos de bajas altitudes. Todos los pares de gemelos, con una sola excepción, compartían una residencia común hasta el momento del estudio. La zigocidad se determinó por la apariencia general similar, el color de cabello, color de ojos, lóbulo de la oreja, huellas de la mano, panel de sangre, orina y antígenos salivales. Una marcada discordancia estuvo presente en todos los gemelos no idénticos.

Las respuestas ventilatorias a la hipoxia fueron similares en ambos miembros del par de gemelos idénticos, de tal manera que cuando el valor de un gemelo se graficó contra el valor del otro, los resultados se distribuyeron a lo largo de la línea de identidad. No se encontró esta distribución para gemelos no idénticos. El coeficiente de correlación intraclase fue de 0.76 para gemelos idénticos, $p < 0.01$ e indica que la respuesta ventilatoria a la hipoxia en los miembros del par de gemelos idénticos está significativamente correlacionada. En contraste con una correlación no significativa que se encontró en los miembros del par de gemelos no idénticos. La comparación directa de la variabilidad dentro del par de las dos clases de gemelos indica que la variabilidad dentro de los pares de gemelos fue significativamente menor para los gemelos idénticos que para los gemelos no idénticos, indicando que los gemelos idénticos son más homogéneos respecto a la respuesta ventilatoria a la hipoxia que los gemelos no idénticos. En el caso de la respuesta ventilatoria a la hipercapnia, no se encontró una diferencia significativa entre gemelos idénticos y gemelos no idénticos.

Podría ser que la respuesta ventilatoria a la hipoxia estuviera correlacionada en gemelos idénticos debido a la similitud de la talla, un determinante conocido de la magnitud de la respuesta ventilatoria a la hipoxia, sin embargo, cuando la respuesta fue corregida por área de superficie corporal, la respuesta permaneció correlacionada en gemelos idénticos y no correlacionada en gemelos no idénticos.

Por lo tanto, se encontró que las respuestas ventilatorias a la hipoxia son similares en gemelos idénticos y diferentes en gemelos no idénticos a pesar de que ambos tipos de gemelos compartían un entorno en común. Esto apoya la idea de que factores hereditarios tienen importantes influencias sobre las respuestas ventilatorias, al menos, a un estímulo, la hipoxia. No se encontró influencia hereditaria sobre la respuesta ventilatoria a la hipercapnia.

Una variación en la quimiosensibilidad a través de varias cepas de roedores consanguíneos y la agrupación familiar de rasgos ventilatorios en humanos proporciona una fuerte justificación para los esfuerzos de aislamiento de genes y proteínas para desentrañar los mecanismos moleculares de estos rasgos que operan en la salud y la enfermedad. La hipocretina (orexina) es un neurotransmisor hipotalámico que, cuando se administra por vía intracerebroventricular en ratones, promueve tanto la vigilia como la ventilación.

El modelo humano de deficiencia de hipocretina es la narcolepsia con cataplejía. Este trastorno también está asociado con el marcador genético, el antígeno leucocitario humano (HLA) - DQB1 * 0602.

En el estudio de Han²³ y colaboradores se identificaron prospectivamente 130 pacientes con narcolepsia/deficiencia hipocretina y/o cataplejía a partir de pacientes sucesivos que se presentaron en el Centro del Sueño del Hospital Popular de la Universidad de Pekín (Beijing, China).

La deficiencia de hipocretina se documentó en 37 pacientes (todos DQB1 * 0602 positivos) a través de la evaluación de líquido cefalorraquídeo, mientras que los otros 93 pacientes se seleccionaron en función de la positividad de DQB1 * 0602 y la presencia de cataplejía.

117 controles fueron reclutados y seleccionados según la edad y el sexo de la muestra de pacientes. Todos los sujetos de control proporcionaron una muestra de sangre para la tipificación DQB1 * 0602.

No se encontraron diferencias de grupo con respecto a la respuesta hipercápnica, sino que se encontraron diferencias significativas en la respuesta hipóxica, la respuesta hipóxica fue diferente entre los grupos, la pendiente de la respuesta hipóxica fue menor en la narcolepsia-cataplejía versus a los controles (0.13 ± 0.09 versus 0.19 ± 0.13 L/min/% SatO₂; $p = 0.0007$).

Como todos los sujetos con narcolepsia-cataplejía también fueron positivos para HLA-DQB1 * 0602 y el 22% de la población de control también fue positiva, se consideró si el estado de HLA explicaba las diferencias entre los grupos.

La pendiente de la respuesta hipóxica fue menor en los controles HLA positivos frente a los HLA negativos (0.13 ± 0.08 versus 0.20 ± 0.14 L/min/% SatO₂, $p = 0.00004$).

Las respuestas de hipoxia se correlacionaron significativamente con el estado de HLA (independiente del estado de hipocretina). Estos resultados indican un hallazgo inesperado de que el mecanismo de las diferencias entre pacientes y controles en la respuesta hipóxica podría relacionarse con el estado del marcador HLA, más que con la enfermedad.

10.2. Influencia del género en la respuesta ventilatoria a estímulos químicos

En el análisis por género, se observó diferencia estadísticamente significativa en la respuesta ventilatoria a la hipoxemia entre hombres y mujeres, encontrando una menor pendiente de respuesta en las mujeres. En las mujeres, la respuesta ventilatoria a la hipoxemia fue de 1.02 (0.43-1.57) litros/minuto/% de SpO₂ en comparación con 2 (1-2.8) litros/minuto/% de SpO₂ en los hombres, $p=0.0032$. Lo que implica una respuesta ventilatoria 96% mayor a la hipoxemia en los hombres. En cuanto a la respuesta ventilatoria a la hipercapnia, si bien se observó diferencia entre ambos sexos,

esta no fue estadísticamente significativa, con una respuesta de 2.55 (1.6-4.0) litros/minuto/mmHg en hombres y 2.69 (1.8-3.7) litros/minuto/mmHg en mujeres, $p=0.9$.

Existen diferencias entre los individuos en estas respuestas ventilatorias, algunas de las cuales se cree que son genéticas. En el estudio de Shmuel Goldberg²⁴ y colaboradores, se realizó un análisis de la respuesta ventilatoria hipóxica e hipercápnica en voluntarios sanos, los participantes (N = 551) fueron voluntarios sanos (38.7% hombres, con edad promedio de 24 años), principalmente estudiantes y personal de la Universidad de Stanford y el Centro Médico de Stanford. Los criterios de exclusión incluyeron embarazo, tabaquismo actual o antecedentes de tabaquismo de al menos 1 paquete por día durante 1 año, una infección del tracto respiratorio en el último mes, asma con algún síntoma en los últimos 3 años, antecedentes de ventilación mecánica prolongada, uso de oxígeno suplementario por cualquier motivo, y cualquier otra enfermedad pulmonar crónica. También se excluyeron a los voluntarios con enfermedades cardiovasculares, como miocardiopatía isquémica, síndrome coronario agudo previo, carditis de cualquier forma, cirugía cardíaca previa, estenosis valvular, regurgitación valvular y arritmias. Las respuestas respiratorias tanto a la hipoxia como a la hipercapnia se midieron utilizando el sistema de respiración descrito por Read. Las pruebas de respuesta ventilatoria hipoxémica se detuvieron cuando un paciente alcanzó una SpO₂ de 75%. Las pruebas de respuesta ventilatoria hipercápnica se detuvieron cuando un paciente alcanzó ETCO₂ de 7.8%. Se obtuvieron pruebas confiables de respuesta ventilatoria hipoxémica en 427 participantes. Otras 117 pruebas adicionales se consideraron poco confiables y no se analizaron. De estos, se excluyeron 79 pruebas debido a una fuga de la máscara u otra falla técnica sospechada. Se excluyeron treinta y tres pruebas como resultado de que el paciente no pudo llegar a su finalización. Siete de los participantes no realizaron la prueba. Un total de 369 participantes completaron la prueba respuesta ventilatoria hipercápnica. Otros 134

estudios adicionales no eran confiables y, por lo tanto, no se analizaron. Al igual que con el brazo de hipoxia, un grupo (116 participantes) fue excluido debido a una fuga de la máscara u otra sospecha de falla técnica. Veintisiete participantes en el grupo de respuesta ventilatoria hipercápnica no pudieron completar la prueba y fueron excluidos.

Además de las pruebas de control respiratorio, los participantes proporcionaron una muestra de sangre para la tipificación HLA DQB1*06:02, para el abordaje de los hallazgos descritos y encontrados previamente en el estudio de Han²³.

Las mujeres tenían una frecuencia respiratoria basal más alta pero una ventilación minuto basal más baja que los hombres, y estos hallazgos siguieron siendo significativos después de corregir por área de superficie corporal. También se encontró que la saturación basal de oxígeno fue mayor en las mujeres; mientras que el CO₂ exhalado basal fue mayor en los hombres.

En las mujeres, la respuesta ventilatoria hipoxémica media fue de 0.276 ± 0.168 litros/minuto/%SpO₂ en comparación con 0.429 ± 0.266 litros/minuto/%SpO₂ en los hombres, $p < 0.001$. Esto representa una respuesta ventilatoria 55.4% mayor a la hipoxia en los hombres. Después de controlar la diferencia de área de superficie corporal entre géneros, la diferencia en la respuesta ventilatoria hipoxémica se atenuó pero se mantuvo significativa: 0.16 ± 0.10 litros/minuto/%SpO₂/m² en mujeres vs. 0.22 ± 0.13 litros/minuto/%SpO₂/m² en hombres ($p < 0.001$). Esto representa una respuesta ventilatoria 37.5% mayor a la hipoxia en los hombres.

Como se encontró con la hipoxia, la respuesta ventilatoria a la hipercapnia de los hombres fue mayor, sin embargo, la diferencia fue menor en 14.2%, 3.30 ± 1.76 litros/minuto/%CO₂ para hombres vs. 2.89 ± 1.41 litros/minuto/%CO₂ para mujeres ($p = 0.045$), y la asociación no se mantuvo con la corrección por área de superficie corporal ($p = 0.507$).

No se encontró una correlación significativa entre la presencia de HLA-DQB1*06:02 y la respuesta ventilatoria hipoxémica. La respuesta ventilatoria hipoxémica promedio fue 0.334 ± 0.216 litros/minuto/% SpO₂ en los participantes que fueron HLA positivos y 0.338 ± 0.229 litros/minuto/% SpO₂ en los participantes que fueron HLA negativos ($p = 0.985$). Tampoco se observó una asociación entre HLA-DQB1*06:02 y la respuesta ventilatoria hipercápnic.

Dicho estudio de trata de la cohorte más grande hasta la fecha que informa la relación entre el género y la respuesta ventilatoria hipoxémica/respuesta ventilatoria hipercápnic y el primer estudio que evalúa la asociación entre polimorfismos genéticos en humanos y respuesta ventilatoria hipoxémica/respuesta ventilatoria hipercápnic.

10.3. Influencia hormonal en la respuesta ventilatoria a estímulos químicos

Por otro lado, se ha demostrado que distintas hormonas podrían representar un papel crucial en la modificación del sistema regulador de la respiración. En las mujeres, se sabe que las hormonas femeninas modulan la ventilación. En general, existe una gran variabilidad en la literatura sobre si la fase del ciclo ovárico puede o no influir en las respuestas ventilatorias a la hipoxia/hipercapnia o el rendimiento del ejercicio, probablemente debido al número limitado de sujetos incluidos en todos los estudios y la alta variabilidad de los niveles hormonales. El mecanismo de influencia hormonal en los ajustes ventilatorios también es controvertido. Los cambios en las hormonas gonadales a lo largo del ciclo ovárico coinciden con los cambios en la serotonina en los núcleos motores respiratorios, lo que sugiere que la influencia de la fase del ciclo en las adaptaciones ventilatorias puede tener un origen central. Por el contrario, la ovariectomía en gatos provoca una disminución en la respuesta del cuerpo carotídeo a la hipoxia, pero no en la sensibilidad ventilatoria hipercapnic, lo que sugiere que las

hormonas ováricas actúan principalmente sobre la quimiosensibilidad periférica. La influencia general de las hormonas sexuales en el control de la respiración es ciertamente compleja ya que los receptores de estas hormonas se encuentran tanto en la periferia como en los centros del tronco encefálico.

Los tratamientos hormonales son utilizados frecuentemente por las mujeres, ya sea con fines anticonceptivos o para mitigar los efectos de la menopausia. Sin embargo, se sabe poco sobre la influencia de la fase del ciclo, la menopausia o el uso del tratamiento hormonal femenino en la respuesta ventilatoria hipóxica y la tolerancia a la altura. Jean-Paul Richalet²⁵ y colaboradores estudiaron a 1060 mujeres nativas a nivel del mar las cuales se sometieron a una prueba de ejercicio de hipoxia antes de una estadía a gran altitud. Los sujetos se incluyeron cuando planeaban pasar al menos 3 días a una altitud de 4000 m. Después de la evaluación clínica, se les preguntó a los sujetos el número de días desde el primer día de su última menstruación para determinar la fase de su ciclo el día de la prueba. También se les preguntó si tomaban anticonceptivos orales y si se encontraban en la posmenopausia. Se definieron cuatro grupos de mujeres: grupo A (n = 336), premenopáusico sin anticoncepción oral; grupo B (n = 169), premenopáusico con anticoncepción oral; grupo C (n = 428), posmenopáusico sin tratamiento hormonal; y grupo D (n = 69), posmenopáusico con tratamiento hormonal. Se extrajo un grupo de control de 226 sujetos masculinos de la cohorte de pacientes. El ejercicio se realizó en un cicloergómetro.

En mujeres premenopáusicas sin anticoncepción, la respuesta ventilatoria hipóxica en ejercicio fue mayor en la fase lútea/media lútea temprana que en la fase folicular temprana, 0.89 ± 0.37 vs. 0.75 ± 0.27 mL/min · kg, (p = 0.03). La repuesta ventilatoria hipóxica en ejercicio fue similar en mujeres posmenopáusicas versus premenopáusicas. La repuesta ventilatoria hipóxica en ejercicio disminuyó de

la segunda a la cuarta década de edad y aumentó de la cuarta a la octava década. La anticoncepción oral o el tratamiento hormonal no tuvieron efecto sobre las respuestas a la hipoxia.

La respuesta ventilatoria al ejercicio hipóxico depende de la fase del ciclo ovárico: la saturación de oxígeno durante el ejercicio y la respuesta ventilatoria hipóxica son máximos durante la fase lútea/lútea media temprana. La anticoncepción oral, la menopausia y el tratamiento hormonal no tuvieron influencia en las respuestas al ejercicio hipóxico y la tolerancia a la altura. La respuesta ventilatoria al ejercicio en las mujeres depende tanto del proceso de envejecimiento como de los cambios hormonales. La diferencia observada entre las mujeres premenopáusicas y posmenopáusicas se debió en gran medida al envejecimiento.

La respiración no está regulada directamente por vía hormonal, pero se ve influenciada por varios mecanismos: 1. Estimulación del Sistema Nervioso Central, 2. Estimulación de receptores periféricos (progesterona) y 3. Alterando la tasa metabólica (hormonas tiroideas).

Se sabe que el hipotiroidismo está asociado con anormalidades tanto en la función pulmonar como en el control ventilatorio. Se han informado alteraciones en los volúmenes pulmonares, la respiración máxima y las capacidades de difusión de monóxido de carbono en pacientes mixedematosos. Clínicamente, el deterioro de las respuestas ventilatorias normales a la hipercapnia y la hipoxia es el cambio más importante en la función respiratoria en el hipotiroidismo. Particularmente cuando la respuesta ventilatoria embotada se asocia con obesidad, enfermedad pulmonar intrínseca o los efectos de los depresores del sistema nervioso central, los pacientes hipotiroideos pueden tener un mayor riesgo de atelectasia, infección pulmonar e insuficiencia respiratoria franca. Paul W. Ladenson²⁶ y

colaboradores estudiaron las respuestas ventilatorias hipercápnicas e hipóxicas en un grupo de pacientes hipotiroideos antes del tratamiento y durante la terapia con hormonas tiroideas a corto (7 días) y largo plazo (12-24 semanas). Se estudiaron 38 pacientes con características clínicas y de laboratorio típicas de hipotiroidismo primario.

La respuesta ventilatoria a la hipercapnia se redujo en 10 de 29 pacientes con hipotiroidismo (34%) antes del tratamiento. Solo uno de los 18 sujetos de control demostró respuesta ventilatoria hipercápnica en este rango ($p < 0.05$). La respuesta ventilatoria hipóxica previa al tratamiento se redujo en un subgrupo de pacientes hipotiroideos, 8 de 30 (27%) y ninguno de los 17 sujetos de control ($p < 0.05$). Tres pacientes hipotiroideos tuvieron un esfuerzo ventilatorio deprimido en la respuesta tanto a la hipercapnia como a la hipoxia. Por lo tanto, una combinación de 15 de 38 pacientes hipotiroideos (39%) tenían respuestas ventilatorias hipercápnicas o hipóxicas deterioradas antes del tratamiento. Aquellos pacientes con respuesta ventilatoria embotada tenían concentraciones séricas de TSH significativamente mayores que los pacientes con respuesta ventilatoria normal. Las mujeres hipotiroideas fueron más propensas a tener una respuesta ventilatoria embotada que los hombres (15 de 32 mujeres vs 0 de 6 hombres, $p < 0.05$).

Las determinaciones en serie de las respuestas ventilatorias hipercápnicas e hipóxicas en los pacientes hipotiroideos con respuestas de pretratamiento reducidas mostraron que la administración parenteral a corto plazo de T3 o T4 produjo mejoras significativas en una semana. Después de la primera semana de tratamiento, siete de nueve pacientes con respuesta ventilatoria hipercápnica anormal inicial tuvieron valores dentro del rango normal, así como una semana de tratamiento con hormona tiroidea normalizó la respuesta ventilatoria hipóxica en seis de ocho pacientes con anomalías previas al tratamiento. Entre los pacientes con hipotiroidismo con respuestas ventilatorias normales antes del tratamiento, no hubo alteraciones significativas en ambas respuestas durante los 7 días iniciales del

tratamiento. Después del tratamiento con hormona tiroidea a largo plazo durante 12 a 24 semanas, se evaluó nuevamente la respuesta ventilatoria en 23 pacientes cuyos parámetros de la función tiroidea en suero se encontraban dentro del rango normal, las nuevas pruebas de pacientes con respuestas ventilatorias hipóxicas anormales previas al tratamiento (n=6) mostraron valores que fueron significativamente más altos que antes del tratamiento ($p<0.05$), y no cambiaron desde el día 7.

Estos estudios clínicos no permiten la localización de la lesión responsable de la respuesta ventilatoria alterada en el hipotiroidismo. Podría surgir del control ventilatorio del tronco encefálico trastornado. Sin embargo, también es concebible que la disfunción de los quimiorreceptores o la debilidad muscular respiratoria puedan contribuir a la disminución de la capacidad de respuesta ventilatoria en el hipotiroidismo.

Por otro lado, J.M. Pino-García²⁷ y colaboradores, estudiaron 15 pacientes con hipertiroidismo y 15 controles pareados por sexo y edad.

En comparación con los sujetos control, los pacientes con hipertiroidismo mostraron respuestas ventilatorias a la hipercapnia y a la hipoxemia significativamente mayores. Todos estos cambios volvieron a la normalidad después del tratamiento.

10.4. Influencia de la altitud en la respuesta ventilatoria a estímulos químicos

Por otro lado, en el análisis de pacientes respondedores y no respondedores, se evidenció que una mayor cantidad de pacientes presentaron consistentemente respuesta al reto hipercápnico que al reto hipoxémico, con 88% de pacientes respondedores y 7% de pacientes no respondedores en la prueba de hipercapnia, vs. 56.1% y 24.4% respectivamente en la prueba de hipoxemia, con un valor de Kappa

de .724 para la prueba de hipercapnia, indicando una concordancia considerable, mientras que se obtuvo un valor de Kappa de 0.567 para la prueba de hipoxemia, indicando una concordancia moderada, hallazgo que se había reportado en el trabajo de Dr. Vázquez García¹⁷, en donde se reportó que el 46% de los sujetos estudiados presentaron respuesta ventilatoria a la hipoxemia nula o muy baja.

Es bien conocido el efecto de la altitud sobre la disponibilidad de oxígeno. La presión barométrica y la oxigenación disminuyen de forma curvilínea a medida que aumenta la altitud. Al nivel del mar hay un gran gradiente de presión de oxígeno entre el aire inspirado y el tejido. Sin embargo, a medida que cae la presión barométrica, también lo hace el oxígeno disponible. A grandes altitudes, especialmente cuando las demandas de oxígeno en los tejidos son altas durante las actividades deportivas o laborales, la reducción marcada en el gradiente de presión y el oxígeno disponible puede conducir a la hipoxia de los tejidos.

El aumento de la ventilación pulmonar es la primera respuesta para mantener la saturación arterial de O_2 y el contenido de O_2 cuando la presión parcial de O_2 cae al aumentar la altitud.

Como consecuencia, ha habido un interés de larga data en la respuesta ventilatoria y el patrón ventilatorio del nativo de gran altitud, definido como cualquier persona nacida, criada y que vive a una altitud superior a 2500 metros sobre el nivel del mar, por lo tanto, expuesta a hipoxia hipobárica durante toda la vida. Los estudios de nativos de gran altitud desde la década de 1950 han evaluado las respuestas ventilatorias a la hipoxia y/o hipercapnia, así como los patrones de respiración en reposo y durante el ejercicio. La selección natural puede haber favorecido alelos o haplotipos específicos a través de la adaptación evolutiva que afecta las distribuciones de rasgos fisiológicos en estas poblaciones en comparación con los grupos de ascendencia nativa de tierras bajas.

Existe cierto interés sobre los cambios en las respuestas ventilatorias a estímulos químicos en determinadas poblaciones nativas de grandes altitudes como los Tibetanos y los Sherpas. Los estudios actuales sugieren que los tibetanos tienen una ventilación pulmonar alta en reposo y una respuesta ventilatoria hipóxica alta, similar a las tierras bajas aclimatadas en altitud. Los andinos, por el contrario, muestran una ventilación pulmonar baja en reposo y una respuesta ventilatoria hipóxica baja, con poca evidencia de que estos rasgos se adquieren a través de la exposición de por vida. La ventilación pulmonar en reposo de los nativos de altitud no indígenas no está bien documentada, pero la exposición hipóxica de por vida casi ciertamente reduce la respuesta ventilatoria hipóxica en estos grupos a través de la disminución de la quimiosensibilidad a la hipoxia en un proceso conocido como desensibilización hipóxica. Juntos, estos estudios sugieren que el curso temporal de la respuesta ventilatoria, y en particular el origen o la ausencia de desensibilización hipóxica, depende del trasfondo genético de la población, es decir, las frecuencias de alelos o haplotipos que caracterizan a una población en particular.²⁸

Cuando, a finales del siglo XIX y principios del XX, los alpinistas y exploradores iniciaron la era de las expediciones de escalada al Himalaya, varios médicos y fisiólogos que participaron en estas expediciones informaron un rendimiento físico extraordinario anecdótico en la altitud de los sherpas, grupo étnico de ascendencia tibetana. Hoy se sabe mucho sobre los detalles de la adaptación a la altitud de los tibetanos, a pesar de que muchas preguntas siguen sin respuesta. Quizás lo más intrigante sea si existe una base genética para una adaptación diferente a la altitud de los tibetanos en comparación con los habitantes de las tierras bajas.

Los tibetanos, en comparación con los habitantes de tierras bajas, mantienen una mayor saturación de oxígeno arterial en reposo y durante el ejercicio y muestran menos pérdida de rendimiento aeróbico con el aumento de la altitud. Los tibetanos tienen mayor capacidad de respuesta ventilatoria hipóxica e hipercápnica, pulmones más grandes, mejor función pulmonar y mayor capacidad de difusión pulmonar que los habitantes de tierras bajas. La concentración de hemoglobina en la sangre es más baja en los tibetanos que en los habitantes de tierras bajas o los andinos que viven en altitudes similares. Los tibetanos desarrollan solo hipertensión pulmonar hipóxica mínima y tienen niveles más altos de óxido nítrico exhalado que los habitantes de tierras bajas o los andinos. La calidad del sueño de los tibetanos en altitud es mejor y se desaturan menos por la noche. Varios de estos hallazgos también se encuentran en tibetanos nacidos a baja altitud cuando se exponen por primera vez a gran altitud una vez que son adultos. En conclusión, los tibetanos parecen estar mejor adaptados a la vida y al trabajo a gran altitud, y esta adaptación superior puede muy bien ser innata, aunque su base genética exacta aún no se ha dilucidado.²⁹

Cada año, varios cientos de miles de personas viajan desde las tierras bajas de China hasta la meseta tibetana y alrededor de 6 millones de inmigrantes Han de las tierras bajas ahora viven allí permanentemente, lo que permite comparar la adaptación de altitud de los tibetanos y los Han en el mismo entorno. Zhuang J³⁰ y colaboradores compararon 27 residentes tibetanos de toda la vida de Lhasa, Tibet, China (3,658 m) con 30 recién llegados aclimatados Han. Durante la respiración a aire ambiente, la ventilación minuto fue mayor en los tibetanos que en los hombres Han debido a una frecuencia respiratoria mayor, pero la saturación arterial de O₂ y la PCO₂ al final de la espiración no fueron diferentes, lo que indica niveles similares de ventilación alveolar efectiva. Los sujetos tibetanos

tenían valores de respuesta ventilatoria hipóxica y capacidad de respuesta ventilatoria hipercapnica más altos que los sujetos Han.

Entre los sujetos Han, la duración de la residencia a gran altitud se correlacionó con el grado de embotamiento del impulso ventilatorio hipóxico. Se llegó a la conclusión de que los residentes tibetanos de larga altitud de toda la vida no hipoventilaron ni exhibieron respuestas ventilatorias hipóxicas embotadas en comparación con los recién llegados Han aclimatados, lo que sugiere que los efectos de la residencia de larga altitud de toda la vida en la ventilación y la respuesta ventilatoria a la hipoxia difieren en tibetanos en comparación con otras poblaciones de gran altitud.

10.5. Condiciones y/o patologías que modifican la respuesta ventilatoria a estímulos químicos

Conocer la respuesta fisiológica normal antes estímulos químicos en sujetos sanos, contar tanto con valores de referencia establecidos para nuestra población, así como con una técnica y equipo estandarizados para la realización de las pruebas de respuesta ventilatoria a hipoxia e hipercapnia es de suma importancia para poder continuar con la realización de ellas en pacientes que cuenten con diversas patologías y/o el estudio de diferentes situaciones que pudieran alterar dicha respuesta.

10.5.1. Sueño

Hasta el momento se conocen múltiples condiciones en donde la respuesta fisiológica normal se encuentra alterada o disminuida. Por ejemplo, se cree que el nivel de ventilación durante el sueño depende en gran medida de la suma de los impulsos hipóxicos e hipercapnicos.

Los episodios de hipoxemia durante el sueño son comunes tanto en personas normales como en personas con una variedad de enfermedades. Dicha hipoxemia suele ser más frecuente y más grave

durante el sueño REM. Los episodios hipoxémicos generalmente se asocian con disminución de la ventilación a pesar de los grados de hipoxia que estimularían la respiración en sujetos despiertos, lo que sugiere que la respuesta ventilatoria hipóxica podría disminuir durante el sueño y particularmente durante el sueño REM.

Neil J. Douglas³¹ y colaboradores midieron la respuesta ventilatoria a la hipoxia isocápnic en 10 hombres durante la vigilia y durante el sueño REM y no REM.

Se estudiaron diez hombres sanos, no fumadores, de 29 a 39 años de edad. Todos nacieron a baja altitud pero habían vivido en Denver (1.600 m), donde se realizaron los estudios, durante al menos 5 meses. Ninguno de los sujetos era obeso, tomaba alguna medicación, ni tenía ninguna queja de sueño. La respuesta ventilatoria hipóxica medida por la pendiente de la gráfica de ventilación/saturación de oxígeno se redujo significativamente en todas las etapas del sueño en comparación con la vigilia. No hubo diferencia entre la respuesta ventilatoria hipóxica en la etapa 2 en comparación con la etapa 3, pero en los 6 sujetos, la respuesta ventilatoria hipóxica disminuyó al valor más bajo durante el sueño REM cuando la respuesta ventilatoria hipóxica fue significativamente diferente de la de cualquier otra etapa del sueño, y fue solo el 31% del valor durante la vigilia.

Esto indica que la respuesta ventilatoria hipóxica disminuye durante el sueño en hombres adultos. El grado de depresión está relacionado con la etapa del sueño, siendo más marcado durante el sueño REM cuando la respuesta se reduce a menos de un tercio del valor en vigilia. No está claro por qué las respuestas hipóxicas disminuyen durante el sueño, pero dado que el sueño es principalmente un estado de alteración de la función del sistema nervioso central, la modulación alterada de la respuesta hipóxica en el sistema nervioso central parece más probable que la falla del receptor o del efector. Por otro lado, en otro estudio, Neil J. Douglas³² demostró que la respuesta ventilatoria hipercapnica disminuye durante el sueño en hombres y mujeres, la cual cae de la vigilia al sueño no REM en adultos, con una

reducción adicional en el sueño REM a solo el 28% del valor durante la vigilia, sin diferencias significativas entre hombres y mujeres tanto en vigilia como en las diferentes etapas de sueño.

10.5.2. Enfermedades neuromusculares

Por otro lado, se ha demostrado que en pacientes adultos con debilidad muscular asociada con una variedad de enfermedades neuromusculares, puede desarrollarse insuficiencia respiratoria como consecuencia de una función pulmonar anormal o una respuesta ventilatoria disminuida a estímulos químicos (o ambos). Si los músculos respiratorios del paciente se debilitan, se producen cambios en los volúmenes pulmonares estáticos y dinámicos, y la retención de secreciones y atelectasias puede contribuir aún más a la mecánica pulmonar anormal. Algunos pacientes con enfermedad neuromuscular tienen una respuesta ventilatoria disminuida al dióxido de carbono o hipoxia (o ambos), lo que puede predisponerlos a insuficiencia respiratoria progresiva.³³

Las enfermedades neuromusculares provocan muchos cambios que afectan la ventilación y el control ventilatorio. El patrón de ventilación puede volverse anormal debido a una enfermedad muscular. La fatiga muscular y la respiración discordante pueden provocar hipoventilación y retención de CO₂. Los trastornos destructivos y desmielinizantes de la motoneurona conducen inevitablemente a hipoventilación e hipercapnia. Los cambios en la mecánica de la pared torácica pueden provocar cambios en el nivel de ventilación y el impulso ventilatorio. En muchos trastornos neuromusculares, la respuesta ventilatoria al CO₂ está deprimida, pero esto no implica un mecanismo de control central anormal en todos los casos. Muchos pacientes con enfermedades neuromusculares tienen un impulso ventilatorio normal como se manifiesta por un P0.1 normal pero tienen poca ventilación debido a anomalías en la función muscular y la transmisión neuromuscular. El impulso central está

disminuido en algunos pacientes con enfermedad neuromuscular, pero no en la mayoría de los casos. La hipoventilación durante el sueño es un problema común en las enfermedades neuromusculares. Por lo tanto, una combinación de factores puede conducir a patrones anormales de respiración e hipoventilación en estos trastornos. Ningún mecanismo fisiopatológico único puede explicar todas las anomalías. Clínicamente, es importante apreciar la prevalencia de los trastornos del control ventilatorio e incluir evaluaciones apropiadas al evaluar pacientes con enfermedades neuromusculares.³⁴

Los pacientes con distrofia miotónica a menudo desarrollan insuficiencia respiratoria causada por hipoventilación alveolar. Las anomalías en la respuesta ventilatoria a la hipoxia e hipercapnia pueden explicar este fenómeno. J E Carroll³⁵ y colaboradores midieron las respuestas hipóxicas e hipercapnicas en siete pacientes con distrofia miotónica que solo tenían debilidad muscular respiratoria leve. La respuesta hipóxica se redujo significativamente, mientras que la respuesta hipercapnica se vio afectada de manera más irregular. Es posible que la alta incidencia de insuficiencia respiratoria en estos pacientes esté relacionada con una disminución de la respuesta ventilatoria hipóxica, que se produce debido a un déficit neurogénico subyacente.

10.5.3. Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica

En cuanto a las implicaciones de las enfermedades obstructivas como la Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica y el asma en la respuesta ventilatoria a los estímulos químicos, en estudios anteriores se ha mostrado una respuesta ventilatoria hipercapnica reducida en pacientes con Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica. K Sohrabi³⁶ y colaboradores realizaron un estudio donde un total de 28 pacientes (18 hombres y 10 mujeres) con EPOC GOLD 0-IV fueron examinados. La edad

media de los pacientes fue de 57 ± 14 años y el valor de IMC fue de 32 ± 9 kg/m². Se demostró que la respuesta ventilatoria a la hipercapnia disminuye significativamente al aumentar la gravedad de la EPOC. Los factores que influyen en la respuesta ventilatoria reducida podrían deberse a un ajuste del receptor, así como a un debilitamiento de la fuerza muscular, dado que los valores de P0.1 no diferían significativamente entre los niveles de gravedad de la EPOC, se sospecha que esto se debe a un cambio en el receptor.

Dado que la frecuencia respiratoria y el volumen se determinan durante la medición de la provocación, estos también podrían aplicarse por separado, a fin de obtener una impresión de si la reacción fisiológica es más probable que resulte de un aumento en la frecuencia respiratoria o el volumen. Este análisis diferenciado podría indicar en las primeras etapas de la EPOC si un paciente está más inclinado a la expresión fenotípica "soplador rosado" o "abotargado azul". El "soplador rosado" tiende a aumentar su ventilación a través del aumento de la frecuencia respiratoria, mientras que el "abotargado azul" tiende a aumentar el volumen.

10.5.4. Tabaquismo

Se ha discutido ampliamente la atenuación crítica de la respuesta ventilatoria hipoxémica como resultado de la exposición intrauterina y/o postnatal temprana a largo plazo a la nicotina, lo que posiblemente relaciona el síndrome de muerte súbita del lactante con el tabaquismo materno de forma dosis-respuesta. Entre los posibles mecanismos sugeridos para dicho deterioro inducido por la nicotina de la detección de quimiorreceptores de O₂ se encuentran las alteraciones dentro de la subunidad β_2 del receptor de acetilcolina nicotínico.

Wulf Hildebrandt³⁷ y colaboradores evaluaron la respuesta ventilatoria hipoxémica en sujetos fumadores versus no fumadores, en donde 46 sujetos masculinos sanos fueron reclutados y fueron

asignados al grupo de fumadores si tenían un historial de >8 años de fumar >15 cigarrillos/día o al grupo de no fumadores si no tenían antecedentes de tabaquismo o exposición pasiva regular al humo del cigarrillo.

Antes de las mediciones, todos los fumadores fueron instruidos y acordaron abstenerse de fumar cigarrillos durante 12 horas.

Como principal hallazgo, la respuesta ventilatoria hipoxémica normocapnica, mostró una reducción altamente significativa (aproximadamente -35%) en sujetos fumadores en comparación con no fumadores. En un subgrupo de fumadores, además, se repitió la medición de respuesta ventilatoria hipoxémica inmediatamente después de fumar un cigarrillo. Esta reexposición condujo a un aumento agudo altamente significativo en la respuesta ventilatoria hipoxémica en comparación con la condición de abstinencia de 12 horas de los cigarrillos. El aumento medio de respuesta ventilatoria hipoxémica evaluado en fumadores ascendió hasta un 30%, alcanzando así un nivel que no fue significativamente diferente del de no fumadores (sin exposición experimental al humo de cigarrillo). Esto puede llevar a la importante conclusión de que una atenuación crónica en la respuesta ventilatoria hipoxémica en sujetos fumadores está enmascarada durante el día por el hábito de fumar. Fumar puede agravar la desaturación fisiológica de O₂ durante el sueño. Por lo tanto, una respuesta ventilatoria hipoxémica baja en sujetos fumadores puede representar un vínculo entre fumar y el riesgo de desaturación de O₂ agravada y desempeñar un papel potencial dentro de la fisiopatología de la EPOC. Los posibles mecanismos detrás de la atenuación de la respuesta ventilatoria hipoxémica observada dentro de los quimiorreceptores en sujetos fumadores adultos siguen siendo especulativos en la actualidad y pueden incluir la expresión alterada del factor inducible por hipoxia 1 α y/o 2 α , una alteración de la subunidad

β_2 del receptor de acetilcolina nicotínico en los quimiorreceptores (o centros del tronco encefálico) como posible objetivo de la nicotina.

10.5.5. Asma

En pacientes con antecedente de asma casi fatal, existe una disminución de la quimiosensibilidad a la hipoxia, así como una percepción embotada de la disnea. Yoshihiro Kikuchi³⁸ y colaboradores estudiaron 11 pacientes con antecedente de asma casi fatal, 11 pacientes con asma sin antecedente de asma casi fatal y 16 sujetos sanos. Los ataques de asma casi fatal se definieron como ataques de asma que requirieron tratamiento con ventilación mecánica (8 pacientes), o que provocaron pérdida del estado de consciencia e insuficiencia respiratoria grave (3 pacientes). Todos los pacientes con ataques de asma casi fatal habían tenido insuficiencia respiratoria grave con retención de dióxido de carbono durante el evento más reciente. Tres pacientes recuperaron el estado de consciencia sin ventilación mecánica después de la terapia intensiva inicial. Ocho pacientes habían sido tratados con ventilación mecánica durante dos a ocho días. Cinco de los 11 pacientes habían tenido más de un ataque de asma casi fatal.

El valor medio de la pendiente de la respuesta ventilatoria hipóxica (cambio en la ventilación minuto/cambio en la SaO_2) en los pacientes con asma casi fatal fue significativamente menor que en los sujetos normales pero no fue significativamente menor en los pacientes con asma, sin antecedente de asma casi fatal.

El valor medio de la pendiente de la respuesta ventilatoria hipercápnica (cambio en la ventilación minuto/cambio en PETCO_2) en los pacientes con asma casi fatal fue significativamente menor que en los sujetos normales, pero no fue significativamente menor en los pacientes con asma, sin antecedente de asma casi fatal.

El puntaje promedio de la escala de Borg durante la respiración con carga resistiva para los pacientes con asma casi fatal, fue significativamente menor que el de los sujetos normales, pero no fue significativamente menor que el puntaje promedio para los pacientes con asma, sin antecedente de asma casi fatal.

El hallazgo de que la mayoría de los pacientes con asma casi fatal tuvieron una respuesta hipóxica disminuida acompañada de una percepción embotada de la disnea durante la carga resistiva sugiere que, además de la broncoconstricción severa, puede jugar una parte importante la disfunción de los mecanismos de defensa contra la hipoxemia profunda y el estrechamiento de las vías respiratorias en causar ataques de asma casi fatal. Si la quimiosensibilidad se atenúa en pacientes con asma, se puede desarrollar insuficiencia respiratoria grave, que puede causar la muerte.

Estos resultados tienen varias implicaciones clínicas para prevenir la muerte por asma. Dentro de las que destaca la importancia de realizar mediciones de quimiosensibilidad y percepción de disnea para identificar a los pacientes con alto riesgo de sufrir un ataque de asma casi fatal.

10.5.6. Síndrome de Hipoventilación Obesidad

Los pacientes que manifiestan obesidad, hipoventilación alveolar, hipersomnolencia, eritrocitosis secundaria e insuficiencia cardíaca derecha se dice que cumplen los criterios del síndrome de hipoventilación obesidad. En particular, nunca ha quedado claro por qué se desarrolla hipoventilación alveolar en algunos sujetos obesos y no en otros.

Los estudios realizados han indicado que la capacidad de respuesta ventilatoria al dióxido de carbono puede estar disminuido en la mayoría de los pacientes con obesidad.

Zwillich³⁹ y colaboradores estudiaron 10 sujetos con diagnóstico de síndrome de hipoventilación obesidad.

Encontrando que las respuestas ventilatorias a la hipoxia se encontraban sorprendentemente deprimidas en los pacientes con síndrome de hipoventilación obesidad promediando una sexta parte del valor promedio encontrado en los controles normales, mientras que la respuesta ventilatoria a la hipercapnia también se redujo notablemente, con un promedio de menos de un tercio del valor normal. Los resultados del este estudio indican que la marcada depresión de los impulsos ventilatorios hipóxicos e hipercápnicos parece ser una característica importante y regular del síndrome de hipoventilación obesidad. Aunque el trabajo respiratorio suele aumentar entre los pacientes obesos, la hipoventilación alveolar es rara, y se teoriza que la disminución del impulso ventilatorio hipercápnico puede ser de importancia en la patogenia de la hipoventilación alveolar. Esto lleva a la opinión generalizada de que el síndrome de hipoventilación obesidad no es atribuible a la obesidad per se, sino más bien a la combinación de obesidad y disminución de la respuesta ventilatoria a la hipercapnia y a la hipoxemia.

Finalmente, el porcentaje de pacientes que presentaron síntomas al finalizar las pruebas, fue bajo en ambos retos ventilatorios, siendo el más común la cefalea con un 8% en la prueba de hipercapnia, seguido de mareo en un 6% en ambas pruebas, y el grado de disnea según la escala de BORG, fue mayor en la prueba de hipercapnia con un 3 vs un 2 en la prueba de hipoxemia.

11. LIMITACIONES Y FORTALEZAS

Si bien, la técnica es estandarizada en diferentes partes del mundo, no existe un equipo diseñado y distribuido de manera universal que se utilice para el estudio de la respuesta ventilatoria a estímulos químicos, lo que implicaría un importante avance en el campo de la fisiología respiratoria, ya que se podría contar con un equipo establecido en los laboratorios de fisiología y pruebas de función respiratoria, y esta prueba podría formar parte del abordaje diagnóstico y seguimiento de pacientes con patologías pulmonares que tengan implicaciones en las respuestas normales.

Por otro lado, todas las pruebas de este estudio fueron realizadas por un mismo operador, lo cual podría tratarse tanto de una limitación del estudio, así como de una fortaleza, ya que el objetivo general del presente estudio fue la determinación de la repetibilidad de las pruebas, lo que implica la participación de un mismo operador para la realización de las mismas. Posteriormente, se deberá valorar la reproducibilidad de dichas pruebas, con la participación de diferentes operadores.

12. CONCLUSIONES:

La concordancia en las mediciones repetidas de respuesta ventilatoria a estímulos químicos agudos es buena. En general, la respuesta a la hipercapnia mostró una mejor repetibilidad que la hipoxemia y a su vez, esta respuesta es menor en las mujeres respecto a los hombres. Aunque la variabilidad de la respuesta individual es amplia en algunos sujetos, el acuerdo para definir respuesta o no, es aceptable, lo que sugiere que realizar mediciones únicas es confiable para categorizar a los individuos.

13. ANEXOS

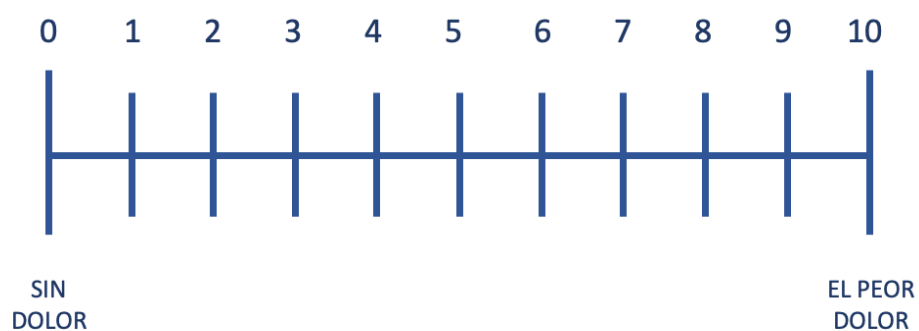
ESCALA DE BORG PARA DISNEA:

De acuerdo a la siguiente escala, indique el grado de “falta de aire” que presenta en este momento:

0	Para nada
0.5	Muy, muy ligero (apenas notable)
1	Muy ligero
2	Ligero
3	Moderado
4	Algo severo
5	Severo
6	
7	Muy severo
8	
9	Muy, muy severo (casi máximo)
10	Máximo

ESCALA VISUAL ANÁLOGA DEL DOLOR (CEFALEA):

De acuerdo a la siguiente imagen, indique el nivel de gravedad de cefalea (dolor de cabeza) que presenta en este momento, siendo el 0 nada de dolor y el número 10 el peor dolor de su vida.



14. BIBLIOGRAFÍA

1. Guyton, A., C., y Hall J., E. (2011). *Tratado de fisiología médica*. Barcelona, España. Elsevier.
2. Guyenet, P. G. (2015). Neural Control of Breathing and CO₂ Homeostasis. *Neuron*. 87(5), 946-961.
3. García Río, F. (2004). Control de la Respiración. *Archivos de Bronconeumología*. 40(S5), 14-20.
4. García, L., Rodríguez, O., y Rodríguez, O (2011). Regulation of breathing: morphological and functional organization of its control system. *MEDISAN*. 15(4), 558-567.
5. Eugene, N., y Aihua, L. (2012). Central Chemoreceptors: Locations and Functions. *Compr Physiol*. 2(1), 221–254.
6. Nogués, M. A., y Benarroch, E. (2011). Alteraciones del control respiratorio y de la unidad motora respiratoria. *Elsevier*. 3(3), 167-175.
7. Arandia, V., Bertrand, P. (2018). Mecanismos fisiopatológicos de taquipnea. *Neumología Pediátrica*. 13 (3), 107-112.
8. Lamb, T.W. (1966). Ventilatory responses to intravenous and inspired carbon dioxide in anesthetized cats. *Respiration Physiology*. 2(1), 99–104.
9. Leusen, I. R. (1954). Chemosensitivity of the respiratory center: influence of CO₂ in the cerebral ventricles on respiration. *Am J Physiol*. 176(1), 39-44.
10. Mitchell, R. A., Loeschcke, H. H., Massion, W., y Severinghaus, J. W. (1963). Respiratory responses mediated through superficial chemosensitive areas on the medulla. *J Appl Physiol*. 18(3), 523-533.
11. Pierce, N. F., Fedson, D. S., Brigham, K. L., Mitra, R. C., Sack, B., y Mondal, A. (1970). The ventilatory response to acute base deficit in humans. Time course during development and correction of metabolic acidosis. *Ann Intern Med*. 72(5), 633-640.
12. Prabhakar, N. R., Peng, Y., Kumar, G. K., y Nanduri, J. (2015). Peripheral chemoreception and arterial pressure responses to intermittent hypoxia. *Compr Physiol*. 5(2), 561-577.
13. Berger, A. J., Mitchell, R. A., y Severinghaus, J. W. (1977). Regulation of Respiration (First of three parts). *The New England Journal of Medicine*. 297 (2), 92-97.
14. Read, D.C. (1966). A clinical method for assessing the ventilatory response to carbon dioxide. *Australasian Annals of Medicine*. 16(1), 20-32.

15. Rebuck, A. S., y Campbell, E. J. M. (1974). A clinical method for assessing the ventilatory response to hypoxia. *American Review of Respiratory Disease*. 109(3), 345-350.
16. Rebuck, A. S., y Woodley, W. E. (1975). Ventilatory effects of hypoxia and their dependence on pCO₂. *Journal of Applied Physiology*. 38(1), 16-19.
17. Vázquez, J. C., Arellano, S. L., Regalado, J., y Pérez, J. R. (1998). Respuesta ventilatoria normal a hipoxia e hipercapnia a una altitud de 2240 metros. *Rev. Invest. Clin*. 50(4), 323-329.
18. Schoene, R. B. (2008). Illnesses at high altitude. *Chest*. 134(2), 404-416.
19. Weil, J. V., Byrne-Quinn, E., Sodal, I. E., Filley, G. F., y Grover, R. F. (1971). Acquired attenuation of chemoreceptor function in chronically hypoxic man at high altitude. *The Journal Of Clinical Investigation*. 50 (1), 186-195.
20. Forster, H. V., Dempsey, J. A., Birnbaum, M. L., Reddan, W. G., Thoden, J., Grover, R. F., y Rankin, J. (1971). Effect of chronic exposure to hypoxia on ventilatory response to CO₂ and hypoxia. *Journal of Applied Physiology*. 31(4), 586-592.
21. Sandoval, J., Lupi, E., Fernández, P., Martínez, M., y Seoane, M. (1984). The respiratory center in normal subjects at 2,240 meters above sea level. The ventilatory and occlusion pressure (P 0.1) responses upon CO₂ stimulation. *Arch Inst Cardiol Mex*. 54(4), 345-354.
22. Collins, D., D., Scoggin, C., H., Zwillich, C., W., y Weil, J., V. (1978). Hereditary aspects of decreased hypoxic response. *J Clin Invest*. 62(1), 105-110.
23. Han, F., Mignot, E., Wei, Y., C., Dong, S., X., Li, J., Lin, L., An, P., Wang, L., H., Wang, J., S., He, M., Z., Gao. H., Y., Li, M., Gao, Z., C., y Strohi, K., P. (2010). Ventilatory chemoresponsiveness, narcolepsy-cataplexy and human leukocyte antigen DQB1*0602 status. *European Respiratory Journal*. 36(3), 577-583.
24. Goldberg, S., Ollila, H. M., Lin, L., Sharifi, H., Rico, T., Andlauer, O., Aran, A., Bloomrosen, E., Faranco, J., Fang, H., y Mignot, E. (2017). Analysis of Hypoxic and Hypercapnic Ventilatory Response in Healthy Volunteers. *PLOS ONE*. 12(1), 1-16.
25. Richalet, J. P., Lhuissier, F., y Jean, D. (2019). Ventilatory response to hypoxia and tolerance to high altitude in women: influence of menstrual cycle, oral contraception and menopause. *High Altitude Medicine and Biology*. 00(00), 1-8.
26. Ladenson, P. W., Goldenhem, P. D., y Ridgway, E. C. (1988). Prediction and Reversal of Blunted Ventilatory Responsiveness in Patients with Hypothyroidism. *The American Journal of Medicine*. 84(5), 877-883.

27. Pino-García, J. M., García-Río, F., Díez, J. J., Gómez-Mendieta, M. A., Racionero, M. A., Díaz-Lobato, S., y Villamor, J. (1998). Regulation of breathing in hyperthyroidism: relationship to hormonal and metabolic changes. *European Respiratory Journal*. 12(2), 400-407.
28. Brutsaert, T. D. (2007). Population genetic aspects and phenotypic plasticity of ventilatory responses in high altitude natives. *Respiratory Physiology and Neurobiology*. 158(2-3), 151-160.
29. Wu, T., y Kayser, B. (2006). High Altitude adaptation in Tibetans. *High Altitude Medicine and Biology*. 7(3), 193-208.
30. Zhuang, J., Droma, T., Sun, S., Janes, C., McCullough, R. E., McCullough, R. G., Cymerman, A., Huang, S. Y., Reeves, J. T., y Moore, L. G. (1985). Hypoxic ventilatory responsiveness in Tibetan compared with Han residents of 3658 m. *Journal of Applied Physiology*. 74 (1), 303-311.
31. Douglas, N. J., White, D. P., Weil, J. V., Pickett, C. K., Martin, R. J., Hudgel, D. W., y Zwillich, C. W. (1982). Hypoxic ventilatory response decreases during sleep in humans. *Am Rev Respir Dis*. 125(3), 286-289.
32. Douglas, N. J., White, D. P., Weil, J. V., Pickett, C. K., y Zwillich, C. W. (1982). Hypercapnic ventilatory response in sleeping adults. *Am Rev Respir Dis*. 126(5), 758-762.
33. Weng, T. R., Schultz, G. E., Chang, C. H., y Nigro, M. A. (1985). Pulmonary function and ventilatory response to chemical stimuli in familial myopathy. *Clin Chest Med*. 88(4), 488-495.
34. Johnson, D. C., y Kazemi, H. (1994). Central control of ventilation in neuromuscular disease. *Clin Chest Med*. 15(4), 607-617.
35. Carroll, J. E., Zwillich, C. W., Weil, J. V. (1977). Ventilatory response in myotonic dystrophy. *Neurology*. 27(12), 1125-1128.
36. Sohrabi, K., Scholtes, M., Mursina, L., Weissflog, A., Hildebrandt, W., Hildebrandt, O., Gross, V., y Koehler, U. (2015). Determination of hypercapnic ventilatory response in COPD patients. *Pneumologie*. 69(11), 662-666.
37. Hildebrandt, W., Sauer, R., Koehler, U., Bärtsch, P., y Kinscherf, R. (2016). Lower hypoxic ventilatory response in smokers compared to non-smokers during abstinence from cigarettes. *BMC Pulmonary Medicine*. 16(1), 159-166.
38. Kikuchi, Y., Okabe, S., Tamura, G., Hida, W., Homma, M., Shirato, K., y Takishima, T. (1994). Chemosensitivity and perception of dyspnea in patients with a history of near-fatal asthma. *The New England Journal of Medicine*. 330(19), 1329-1334.
39. Zwillich, C., W., Sutton, F., D., Pierson, D., J., Greagh, E., M., y Weil, J., V. (1975). Decreased hypoxic ventilatory drive in the obesity-hypoventilation syndrome. *Am J Med*. 59(3), 343-348.