

ARCHIVO HISTÓRICO



El presente artículo corresponde a un archivo originalmente publicado en el **Boletín de la Escuela de Medicina**, actualmente incluido en el historial de **Ars Medica Revista de ciencias médicas**. El contenido del presente artículo, no necesariamente representa la actual línea editorial. Para mayor información visitar el siguiente

vínculo: <http://www.arsmedica.cl/index.php/MED/about/submissions#authorGuidelines>

Factores neurales de la regulación ventilatoria que pueden intervenir en algunas manifestaciones de la neumonía

DR. PATRICIO ZAPATA ORMEÑO
Laboratorio de Neurobiología

Las anomalías funcionales que presentan los enfermos con neumonías varían de paciente a paciente, dependiendo de la etapa de la enfermedad en que se los observa y de la interacción de numerosos factores. La aparición y magnitud de las alteraciones funcionales dependen de la extensión de la condensación pulmonar, su compromiso pleural y el grado de hipertermia con que evolucione, además de condiciones previas del paciente, particularmente sus reservas ventilatorias y su estabilidad cardiovascular.

Un germen patógeno que comience a reproducirse rápidamente en un sitio del pulmón desencadenará una inflamación, que dará lugar a manifestaciones locales y generales. ¿Cómo pueden tales manifestaciones alterar la regulación ventilatoria?

RECEPTORES PULMONARES Y FACTORES MECANICOS DE LA REGULACION VENTILATORIA

El ritmo respiratorio es el resultado de la operación de un circuito oscilador localizado en el bulbo raquídeo, constituido por un generador de la inspiración (Gi) y un interruptor de la inspiración (Ii). Hay retroalimentación negativa entre ambos: el Gi excita al Ii y este último inhibe al primero. El Gi comanda las descargas de las motoneuronas espinales inspiratorias, las que a su vez determinan la intensidad y duración de las contracciones de los músculos inspiratorios (Figura 1). El resultado mecánico de esta activación neuromuscular es el volumen corriente (VT).

La expansión pulmonar normal que se observa en cada ciclo inspiratorio estimula mecanorreceptores de adaptación lenta, distribuidos entre las células musculares lisas de la vía aérea inferior, desencadenando ráfagas de impulsos nerviosos en aferencias mielínicas vagales. Estos receptores de distensión pulmonar tienen su umbral por debajo de la capacidad funcional residual y operan con gran fidelidad dentro del rango del VT eupneico. Estas aferencias provocan broncodilatación refleja, con lo que aseguran una vía aérea despejada.

Las aferencias vagales descritas proyectan al bulbo raquídeo, cerrando un circuito de retroalimentación entre la bomba respiratoria y las neuronas que la controlan. La llegada de los impulsos vagales al circuito oscilador bulbar acelera la actividad del Gi, pero —sobre cierto nivel— la corta a través del Ii y la reactiva más rápidamente (Figura 1). Este control refleja sobre el tiempo inspiratorio (Ti) y el tiempo espiratorio (Te) permite que la actividad neuronal inspiratoria (o su correlato mecánico, el VT) controle la frecuencia respiratoria (fR) en forma refleja. Este modelo de interacción normal entre la profundidad y la frecuencia respiratorias fue propuesto por Von Euler.

Existen también aferencias mielínicas vagales con receptores de adaptación rápida, ubicados cerca de las células epiteliales de la vía aérea superior. Aunque estos receptores epiteliales pudieran ser considerados como mecanorreceptores, ya que responden a la hiperinflación pulmonar, también responden a agentes químicos endógenos (como la histamina y las prostaglandinas) y a la inhalación de aerosoles irritantes, por lo que se los ha llamado receptores irritativos. Conviene entonces clasificarlos como receptores polimodales, ya que su excitación se tornará más probable cuando coexistan el estímulo químico y el mecánico. La liberación local de mediadores químicos por el proceso inflamatorio de la neumonía, reducirá el umbral de excitabilidad mecánica de estos receptores, cuyas aferencias desencadenarán a nivel

bulbar el reflejo de la tos. La activación de estas aferencias vagales con receptores de adaptación rápida también puede inducir reflejamente broncoconstricción y broncosecreción mucosa, que pueden llegar a constituir manifestaciones de una neumonía.

Por otra parte, la pleura presenta terminaciones desnudas de fibras amielínicas, características de nocirreceptores. La pleura parietal está innervada de filetes de los nervios intercostales y de los frénicos, mientras la pleura visceral recibe su innervación de ramas de los nervios vagos. La estimulación pleural provoca breves ráfagas de impulsos en ambos tipos de aferencias, que se traducen, respectivamente, en la sensación de dolor (puntada costal o dolor cervical referido) y en la activación del Ii que inhibe rápidamente al Gi (Figura 1). Las aferencias vagales nociceptivas formarán entonces parte de circuitos de retroalimentación negativa sobre el VT y de anteroalimentación positiva sobre la fR. Así, si el proceso inflamatorio de una neumonía llega a comprometer la pleura, las aferencias nociceptivas se excitarán durante la inspiración y en forma refleja interrumpirán precozmente dicho ciclo inspiratorio (reducción del VT por acortamiento del Ti), pero posibilitarán que se reinicie antes del siguiente. Esto permitirá que se mantenga la normalidad de la ventilación pulmonar y alveolar, pero con un patrón respiratorio caracterizado por VT disminuido y fR aumentada, patrón que ofrece la ventaja de aminorar el dolor pleural. Tenemos así un mecanismo que pudiera contribuir a la aparición de taquipnea en el curso de una neumonía.

Para completar el cuadro de la innervación sensitiva pulmonar (Tabla 1), debiéramos mencionar las aferencias mielínicas vagales (fibras C), cuyas terminaciones receptoras se distribuyen preferentemente en el espacio yuxtaalveolar, pericapilar y peribronquiolar, por lo que se las denominó receptores J ("juxtapulmonary"). Se trata de receptores que debieran ser clasificados como polimodales. Aunque estas fibras son activadas por la distensión pulmonar, presentan actividad escasa y aperiódica durante la ventilación normal con VT bajo; sin embargo, se excitan intensamente por la estimulación con histamina, bradiquinina, serotonina y prostaglandinas, dando lugar al llamado quimiorreflejo pulmonar, el que comprende bradicardia, hipotensión, respiración aperiódica (periodos de apnea intercalados con respiración jadeante), broncoconstricción y broncosecreción mucosa. La activación de estas aferencias y de los consiguientes reflejos, ocurriría durante crisis asmáticas graves o cuando hay congestión, embolia o daño traumático difuso del pulmón. Es posible que las complicaciones broncopulmonares progresivas y la repercusión cardiovascular que se observan en las neumonías muy extensas también tengan su origen en la excitación de estas aferencias por las sustancias endógenas descritas que se liberen por un proceso inflamatorio difuso.

RECEPTORES EXTRAPULMONARES Y FACTORES TERMOQUIMICOS DE LA REGULACION VENTILATORIA

Los factores mecánicos que intervienen en la ventilación pulmonar están supeditados al juego de los factores químicos involucrados en la ventilación alveolar. El propósito aparente de la operación del sistema pareciera ser la mantención de un régimen de normoxia aucápnica. Tal régimen no podrá mantenerse cuando la extensión de una neumonía sea tal que llegue a interferir con el intercambio alveolocapilar de gases.

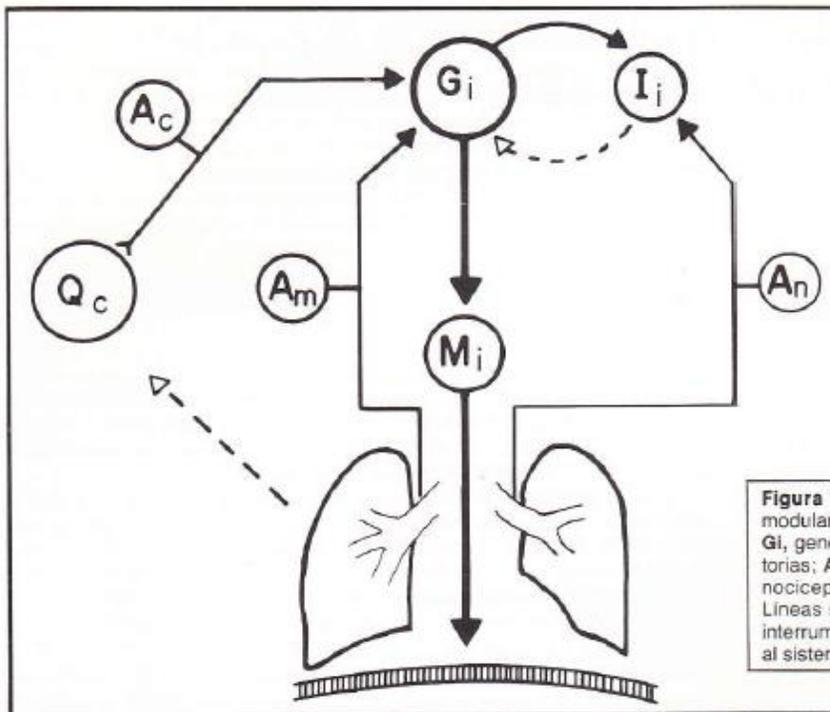


Figura 1. Circuitos de generación del patrón respiratorio y de aferencias que lo modulan. **Gi**, generador inspiratorio; **Ii**, interruptor inspiratorio; **Mi**, motoneuronas inspiratorias; **Am**, aferencias mecanosensoriales de adaptación lenta; **An**, aferencias nociceptivas; **Qc**, quimiorreceptores carotídeos; **Ac**, aferencias carotídeas. Líneas sólidas con cabezas de flechas llenas: conexiones excitatorias. Líneas interrumpidas con cabezas de flechas vacías: conexiones inhibitorias. Conforme al sistema de notación de Riggs, ver explicación en el texto.

Hay que destacar que el intercambiador de gases, el pulmón, carece de quimiorreceptores sensibles a las variaciones de las presiones alveolares o sanguíneas del O_2 y del CO_2 . Los corpúsculos neuroepiteliales, descritos por Lauweryns, podrían intervenir en el control paracrino de la musculatura lisa y del epitelio secretor de los bronquios, pero no juegan papel alguno en el control quimiorreflejo de la ventilación.

El comando principal para la homeostasis respiratoria proviene de los quimiorreceptores periféricos (arteriales) y centrales (bulbares) (Tabla 1). Mientras la hipoxia es el estímulo específico de los primeros, la hipercapnia y la acidosis lo son para ambos tipos de receptores. En términos más fisiológicos, mientras los quimiorreceptores arteriales son capaces de detectar cambios de las concentraciones de O_2 , CO_2 e H^+ de la sangre, los quimiorreceptores centrales sólo detectan los cambios de CO_2 y del pH del líquido cefalorraquídeo.

Una neumonía localizada no afectará el intercambio alveolocapilar de gases, a menos que se instale en un paciente en el que esta interfase ya esté considerablemente restringida, como podría ser el caso de un sujeto enfisematoso. Por lo tanto, en la mayoría de los casos no cabe esperar perturbaciones de las presiones parciales de O_2 y CO_2 de la sangre, que pudieran ser detectadas por los órganos quimiorreceptores. Sin embargo, una neumonía bastante circunscrita puede dar lugar a un alza febril considerable.

Ahora bien, un aumento de la temperatura corporal reviste particular importancia, puesto que la temperatura afecta una variedad de constantes físico-químicas, tales como la constante de disociación (pK) de la ecuación de Henderson-Haselbach, los coeficientes de solubilidad de los gases en el plasma y la curva de disociación de la hemoglobina. Tales cambios pueden perturbar las presiones parciales del O_2 , CO_2 , e H^+ de la sangre que perfunde los quimiorreceptores arteriales.

El más importante y mejor estudiado de los quimiorreceptores es el cuerpo carotídeo. Su excitación por hipoxia, hipercapnia o acidosis produce una rápida y vigorosa hiperventilación refleja. Ello se debe a que este órgano está profusamente vascularizado y recibe abundante inervación sensorial del nervio carotídeo (sinusal de Hering), que proyecta al complejo nuclear del tracto solitario. La estimulación hipóxica de esta aferencia acelera la actividad del Gi (Figura 1), aumentando rápida y considerablemente el VT y secundariamente la fR, como lo hemos observado en muchas ocasiones en el curso de nuestros experimentos.

Pero el aumento de la temperatura no sólo estimula al cuerpo carotídeo a través de los estímulos químicos tradicionales, sino también afecta en forma directa al cuerpo carotídeo. Hemos visto que cuando se perfunde el cuerpo carotídeo *in vitro*, leves incrementos de la temperatura (cambios de $0,1^\circ C$) aumentan la frecuencia de descarga de las fibras aferentes.

Comparado el cuerpo carotídeo con los termorreceptores hipotalámicos, su coeficiente térmico (Q_{10}) y su energía de activación aparente (u) son más altos que los de las estructuras hipotalámicas, lo que indica que son más sensibles a los cambios de temperatura. Teniendo presente la localización estereotípica de los cuerpos carotídeos en los trayectos arteriales destinados al cerebro, y puesto que el alza de la temperatura durante un cuadro febril afectará primero la sangre arterial y sólo después la temperatura cerebral, los receptores carotídeos serán los primeros en excitarse y los que iniciarán la hiperventilación refleja.

Recientemente hemos estudiado en el laboratorio los cambios de los parámetros ventilatorios que se observan en gatos al variar la temperatura corporal en $1,5^\circ C$ por encima y por debajo de la media normal de esta especie (Figura 2).

AUMENTO DE LA FRECUENCIA RESPIRATORIA EN NEUMONIAS

Las consideraciones anteriores muestran los mecanismos fisiopatológicos que pudieran explicar la aparición de un aumento de la fR en el curso de una neumonía, pero falta comprobar si efectivamente este cuadro clínico incluye esta manifestación.

Aunque la medición de la fR forma parte del examen clínico más sencillo y tradicional, lo cierto es que se le presta muy poca atención y pareciera haber caído en descrédito. En primer lugar, varía mucho de un sujeto a otro y, aun en el mismo sujeto varía en diversas circunstancias normales. A esto se agrega que hemos extrapolado para la fR el procedimiento económico de medición de la frecuencia cardíaca, en que se multiplica por 4 la medición efectuada a lo largo de 15 segundos. Pero la frecuencia cardíaca es bastante más rápida y regular que la fR. Si contamos un ciclo más o uno menos de una frecuencia baja e irregular y luego lo multiplicamos por cuatro, también estamos multiplicando por cuatro nuestro error de medición sobre una muestra poco representativa. Pero si se hacen mediciones acuciosas y repetidas en

un mismo sujeto surgen, valiosas observaciones, como se muestra a continuación.

Gravelyn y Weg (1980), registrando por 3 a 10 días la fR en pacientes recién operados, observaron que en la mitad de los casos en que la fR aumentaba, aparecían cuadros respiratorios tales como neumonías y embolias pulmonares.

Mc Fadden y colaboradores (1981) estudiaron la fR en pacientes de una unidad geriátrica, observando que los aumentos (a veces leves) de la fR se asociaron en la gran mayoría de los casos a infecciones

agudas de la vía respiratoria inferior y comprobando que el alza de la fR precedía a la formulación del diagnóstico clínico.

En consecuencia, la medición acuciosa y repetida de la fR en un paciente en el que se sospecha la aparición de una neumonía, o se dan condiciones que pueden favorecer esta enfermedad, puede constituir un elemento diagnóstico valioso. Su ventaja es que podemos realizar esta medición con instrumentos que siempre tenemos a nuestro alcance (nuestros órganos de los sentidos) y cuyo costo de operación no necesitamos justificar ante nadie. *

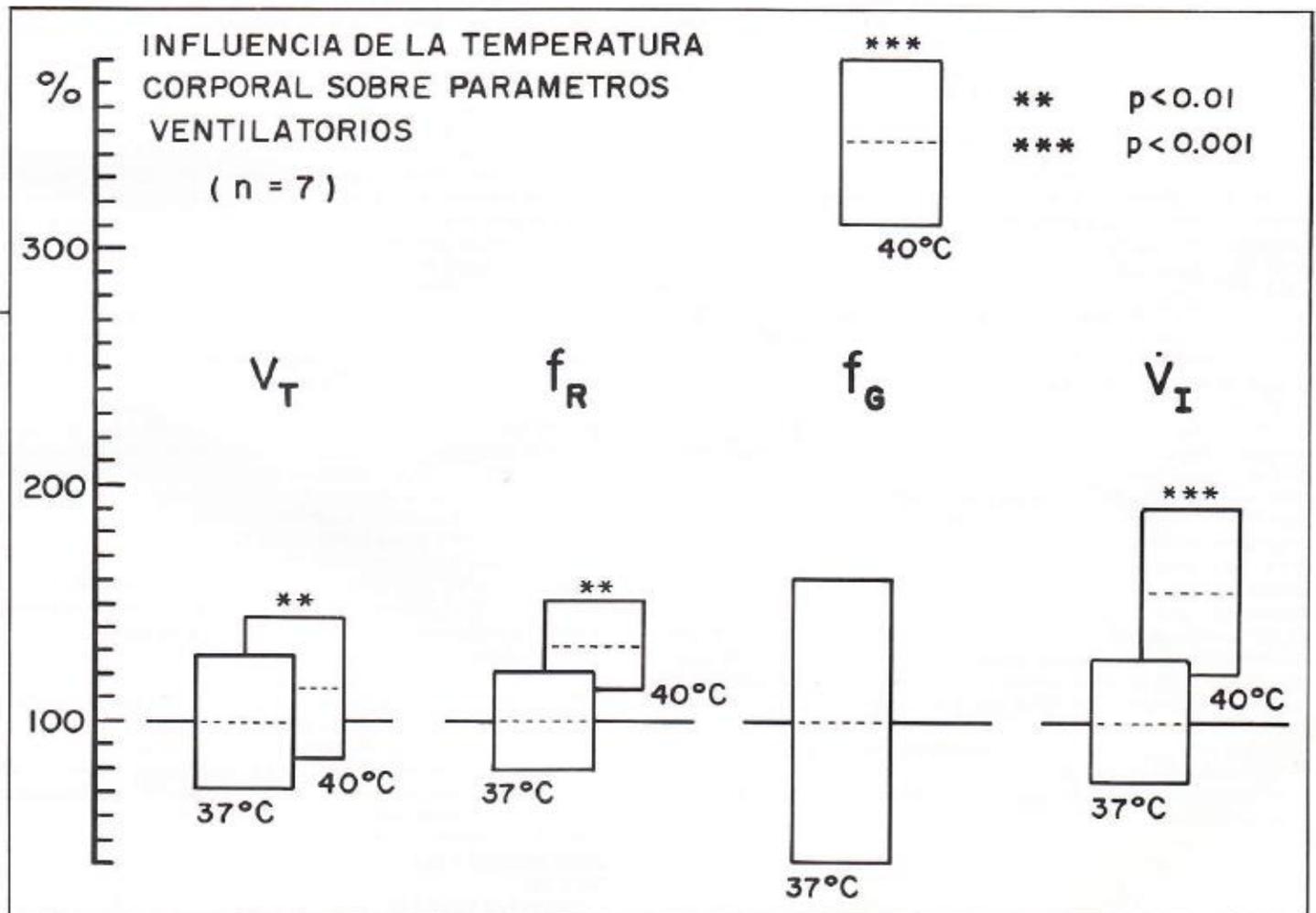


Figura 2. Comparación de parámetros ventilatorios en regímenes estacionarios a temperaturas rectales controladas de 37°C y 40°C, en 7 gatos anestesiados con pentobarbitona. V_t , Volumen corriente; f_R , frecuencia respiratoria; f_G , frecuencia de suspiros espontáneos; V_I , volumen minuto inspiratorio. Valores expresados en porcentajes de las medias de los controles a 37°C. Cada barra cu-

bre el 95% del intervalo de confianza; la línea interrumpida central representa la media. Significación estadística de las diferencias para muestras pareadas estimada por pruebas de Wilcoxon para rangos con signos. (Datos de trabajo no publicado de R. Fadic, C. Larrain y P. Zapata.)

REFERENCIAS ESCOGIDAS

Eyzaguirre, C., Zapata, P. Perspectives in carotid body research. *J Appl Physiol* 1984; 57:931-957.

Gravelyn, T.R., Weg, J.G. Respiratory rate as an indicator of acute respiratory dysfunction. *J Am Med Assoc* 1980; 244:1123-1125.

McFadden, J.P., Price, R.C., Eastwood, H.D., Briggs, R.S.: Raised respiratory rate in elderly patients: a valuable physical sign. *Br Med J* 1982; 284:626-627.

Von Euler, C. The contribution of sensory inputs to the pattern generation of breathing. *Can J Physiol Pharmacol* 1981; 59:700-706.