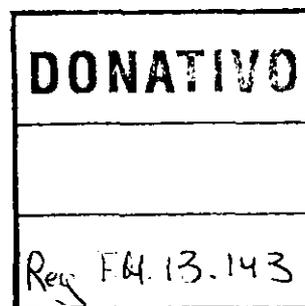


**FACULTAD DE MEDICINA. UNIVERSIDAD AUTONOMA. MADRID.**

**ESTUDIO DEL CONTROL DE LA RESPIRACION Y DE LA  
DISNEA FISIOLÓGICA DURANTE EL EMBARAZO.**

*Tesis de 1994*

**TESIS PRESENTADA PARA LA OBTENCION DEL GRADO DE DOCTOR  
EN MEDICINA Y CIRUGIA POR  
FRANCISCO JOSE GARCIA RIO**



**DIRIGIDA POR EL PROFESOR J. VILLAMOR LEON**

**MADRID 1994**

*A Cristina.*

*A mis padres.*

## **AGRADECIMIENTOS.**

Al Prof. Dr. D. J Villamor León, por su inestimable apoyo en mi trabajo como neumólogo y en la dirección de esta Tesis.

Al Dr. D. JM Pino García. Sin su estímulo, dedicación y entusiasmo al frente del Laboratorio de Exploración Funcional Respiratoria, nunca se habría realizado esta Tesis.

A la Dra. D<sup>a</sup> M Sánchez Pastor, por su fundamental colaboración en la búsqueda y selección de las embarazadas.

A los Dres. D. J Casadevall Escayola y D. L Gómez Carrera, por su contribución en la realización de las exploraciones.

A D<sup>a</sup> C Díaz, P Librán y C Suárez, enfermeras del Laboratorio de Exploración Funcional Respiratoria, por su desinteresada y amable colaboración.

A la Dra. D<sup>a</sup> C Prados Sánchez y al Dr. D. R Alvarez-Sala Walther, por sus consejos y la corrección de todo el manuscrito.

A los Dres. D. C Villasante Fernández-Montes y D. S Díaz Lobato, quienes participaron en la corrección del manuscrito.

A todo el Servicio de Neumología del Hospital "La Paz".

Al Prof. Dr. D. J Milic-Emili y al Dr. D. C Corbeil, por sus enseñanzas sobre la fisiología del control de la respiración durante mi estancia en el Laboratorio Meakins-Christie de Montreal, Canadá.

A la Dra. D<sup>a</sup> P González-Gancedo y a todo el personal del Servicio de Análisis Clínicos, por su fundamental ayuda en el análisis de las hormonas séricas.

A D<sup>a</sup> E Martínez, supervisora de la Unidad de Extracciones, por su cooperación en el procesamiento de las muestras de sangre.

A la Dra. D<sup>a</sup> R Madero, por su ayuda en el diseño del trabajo y en el análisis estadístico.

A todas las mujeres embarazadas que han participado en este estudio. Su motivación y disponibilidad ha causado en nosotros la más profunda admiración.

**INDICE.**

|      |   |          |
|------|---|----------|
| I.   | Justificación del trabajo,<br>hipótesis y objetivos .....                           | 1-6      |
| II.  | Revisión bibliográfica .....  | 7-103    |
| 1.   | Bases fisiológicas del<br>control de la respiración .....                           | 9        |
| 2.   | Estudio clínico de la<br>regulación de la respiración .....                         | 31       |
| 3.   | Fisiología respiratoria<br>en el embarazo .....                                     | 55       |
| 4.   | Control de la respiración<br>durante el embarazo .....                              | 75       |
| 5.   | Mecanismos y valoración de<br>la disnea .....                                       | 81       |
| III. | Pacientes y métodos .....   | 105-131  |
| 1.   | Sujetos estudiados .....  | 107      |
| 2.   | Protocolo de estudio .....  | 110      |
| 3.   | Métodos empleados .....   | 113      |
| 4.   | Recogida de variables .....   | 130      |
| 5.   | Análisis estadístico .....  | 131      |
| IV.  | Resultados .....  | 133-180. |
| 1.   | Modificaciones del control de la<br>respiración a lo largo de la<br>gestación ..... | 135      |

---

|              |  |                |
|--------------|--|----------------|
| 2.           | Relación entre los cambios en la regulación respiratoria y las modificaciones hormonales .....     | 147            |
| 3.           | Diferencias entre las embarazadas que presentan disnea y las que no la padecen .....               | 157            |
| <b>V.</b>    | <b>Discusión .....</b>   | <b>181-206</b> |
| 1.           | De los métodos .....   | 183            |
| 2.           | De los resultados .....  | 191            |
| <b>VI.</b>   | <b>Conclusiones .....</b>  | <b>207-210</b> |
| <b>VII.</b>  | <b>Bibliografía .....</b>  | <b>211-242</b> |
| <b>VIII.</b> | <b>Clave de las abreviaturas más utilizadas ....</b>   | <b>243-247</b> |
| <b>IX.</b>   | <b>Apéndice .....</b>  | <b>249-259</b> |
| 1.           | Hoja informativa, consentimiento informado y autorización de la comisión de ensayos clínicos ..... | 251            |
| 2.           | Base de datos .....  | 255            |

**I. JUSTIFICACION DEL TRABAJO,**  
**HIPOTESIS Y OBJETIVOS.**

**I.- JUSTIFICACION DEL TRABAJO, HIPOTESIS Y OBJETIVOS.**

Durante el embarazo se producen en la gestante una serie de cambios fisiológicos encaminados a facilitar el intercambio gaseoso materno-fetal (1). Se ha descrito un aumento del gasto cardíaco, un incremento del consumo de oxígeno y alteraciones de la mecánica pulmonar provocadas por la distensión abdominal (1-3). A pesar de ello, hasta un 60-70% de las gestantes desarrollan disnea, que se percibe de forma distinta a la que se produce en diferentes enfermedades pulmonares (4). Durante mucho tiempo, se ha atribuido su aparición a la alteración mecánica (3), a la disminución de la transferencia gaseosa (1) o al aumento del trabajo respiratorio (3). Más recientemente, se ha sugerido que su causa podría radicar en una alteración de la regulación respiratoria (2).

El estudio del control de la respiración constituye un apartado de la fisiopatología respiratoria que, aunque conocido desde hace años, está alcanzando importancia clínica recientemente. La regulación central de la respiración es analizada mediante el patrón respiratorio y la presión de oclusión en boca a los 0,1 seg. del inicio de la inspiración ( $P_{0,1}$ ) (5). El primero aporta interesante información mediante las relaciones de parámetros como el volumen corriente, el tiempo inspiratorio y el tiempo total. La  $P_{0,1}$  refleja la presión generada por la contracción isométrica de los músculos inspiratorios. Constituye la mejor aproximación clínica al estudio de la regulación central de la ventilación, puesto que es el resultado del impulso neuromuscular sin interferencia de resistencias elásticas o no elásticas (5).

El control químico de la respiración puede ser valorado mediante diferentes

pruebas. Las más utilizadas son el estímulo hipercápnico hiperóxico progresivo (6) y el estímulo hipóxico isocápnico progresivo (7).

Para el registro del patrón respiratorio y de la  $P_{0,1}$  es necesario respirar aire ambiente, a través de una boquilla conectada a un neumotacógrafo. Los estímulos hipóxico e hipercápnico se han realizado en sujetos sanos y en pacientes con diversas enfermedades, sin evidenciarse complicaciones (5). Se llevan a cabo dentro de unos márgenes que resultan seguros durante el embarazo (8). Diversos autores han sometido a mujeres embarazadas a estas pruebas para estudiar otros aspectos, como la inducción de movimientos fetales, sin objetivar complicaciones maternas ni fetales (3,9).

Es conocido, desde hace años, que en la gestación se produce un incremento de la ventilación, aunque se posee poca información de las relaciones entre los distintos componentes del patrón respiratorio (10). Diversos indicios nos llevan a considerar que la causa de esta respuesta anómala podría radicar en el control químico de la respiración. En animales de experimentación, se ha comprobado que la administración exógena de progesterona induce un incremento de la respuesta hipóxica del cuerpo carotideo (11). También se ha verificado que mujeres menopáusicas o enfermos con síndromes de hipoventilación tratados con estrógenos y progesterona presentan una mayor respuesta a la hipercapnia (12). Consideramos que las variaciones hormonales producidas por el embarazo podrían desencadenar modificaciones en la sensibilidad de los quimiorreceptores centrales y periféricos que conduzcan a una alteración del patrón respiratorio. Es probable que un incremento excesivo de la ventilación, inapropiado a las demandas de oxígeno, origine la percepción de disnea.

Pretendemos, mediante el estudio del patrón respiratorio, del impulso inspiratorio

central, de la respuesta a estímulos hipóxicos e hipercápnicos, de la determinación del consumo de oxígeno y del registro del perfil hormonal, definir estos aspectos.

**HIPOTESIS.**

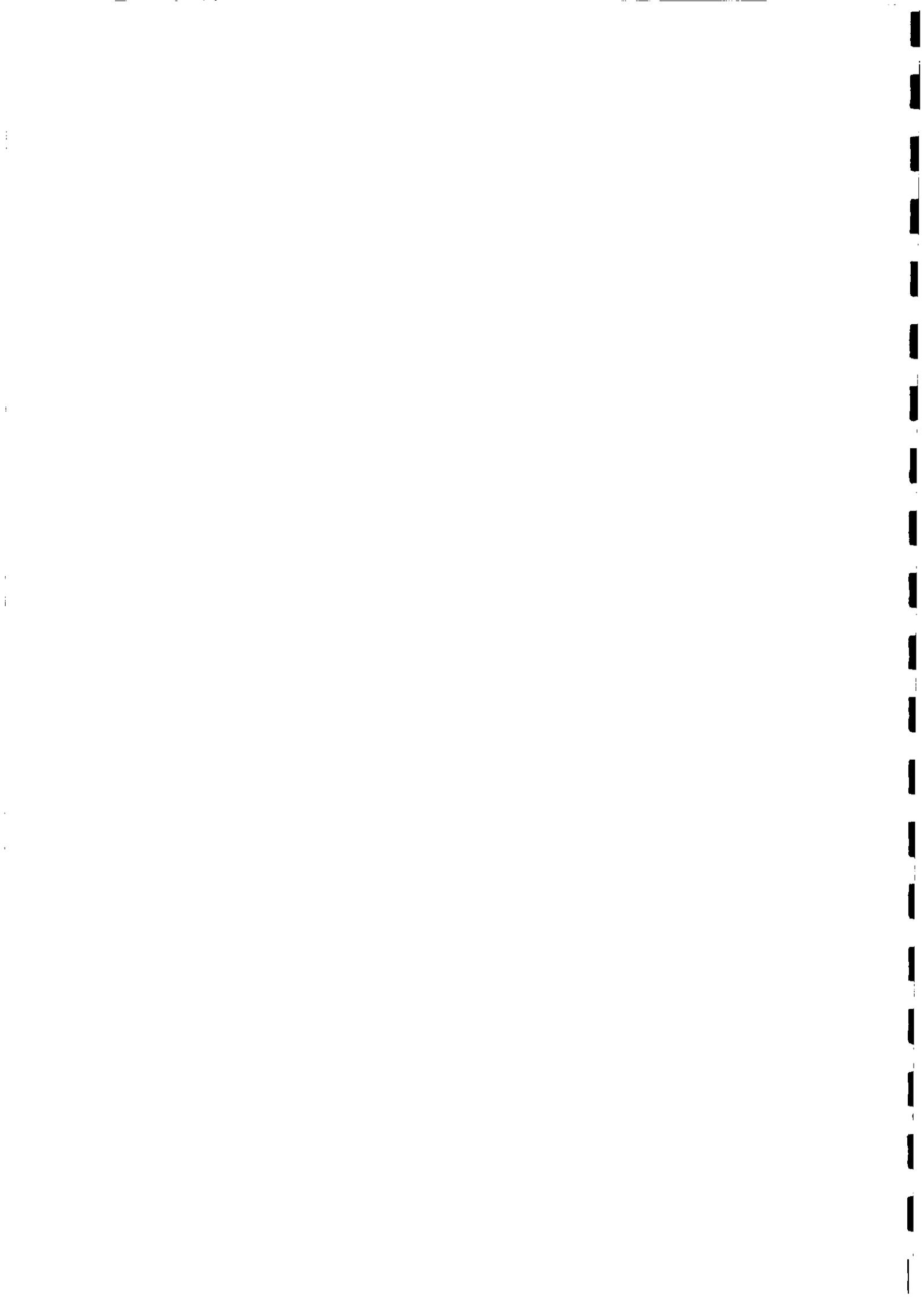
Si durante el embarazo se produjera un incremento de la sensibilidad de los quimiorreceptores a la hipoxia y a la hipercapnia, condicionado por la elevación de la progesterona sérica, se podría originar una ventilación excesiva para las demandas de oxígeno que, en circunstancias extremas, justificaría la disnea.

**OBJETIVOS.**

- 1.- Estudiar las alteraciones del patrón respiratorio, del impulso inspiratorio central y de la respuesta de los quimiorreceptores a lo largo de la gestación.
- 2.- Establecer una correlación entre estos cambios y las modificaciones hormonales de las embarazadas.
- 3.- Determinar las diferencias de los parámetros del control de la respiración y del consumo de oxígeno entre las embarazadas que presentan disnea y las que no la padecen, para tratar de esclarecer el mecanismo fisiopatológico de la disnea del embarazo.

Consideramos que nuestro trabajo puede ser útil para conocer mejor la fisiología respiratoria durante el embarazo. Los resultados que hemos obtenidos quedan expresados en esta Tesis, que desde su inicio fue pensada para optar al grado de Doctor en Medicina y Cirugía.

**II. REVISION BIBLIOGRAFICA.**



## **1.- BASES FISIOLÓGICAS DEL CONTROL DE LA RESPIRACION.**

La necesidad de oxígeno ( $O_2$ ) y la eliminación de dióxido de carbono ( $CO_2$ ) varían mucho entre el reposo y el ejercicio extenuante. No obstante, en personas sanas, la presión arterial de oxígeno ( $PaO_2$ ) apenas se modifica entre ambas circunstancias. Ello es debido a la existencia de un estricto mecanismo de control, que regula la ventilación de acuerdo a las necesidades metabólicas y al gasto cardíaco (13). Se ha comprobado que el incremento de ácidos no volátiles en la circulación sanguínea, la vida a elevadas altitudes o ciertas enfermedades pulmonares producen una hiperventilación refleja (14).

Sin embargo, trastornos como la fiebre y enfermedades metabólicas o psiquiátricas se acompañan de alteraciones en la profundidad y frecuencia respiratoria que no pueden ser atribuídas exclusivamente a cambios en la composición de la sangre arterial (13). Además, actividades tan rutinarias como hablar, cantar, oler, aspirar, toser, tragar, tener hipo, estornudar, vomitar o aguantar la respiración modifican asimismo el patrón respiratorio (13-15).

Todas estas múltiples circunstancias que afectan a la respiración son mediadas por un intrincado mecanismo de control, constituido por receptores centrales y periféricos y un complejo entramado de vías nerviosas y centros integradores, localizados en el cerebro, tronco cerebral y médula espinal (16).

El sistema que regula la respiración puede ser considerado, de modo simplificado, como una organización formada por tres componentes (Fig. 1): un "controlador", o sistema nervioso central (SNC), que integra señales propias y de las unidades sensoriales; "efectores" (pulmones, vías aéreas y músculos respiratorios), que

ejecutan las órdenes; y "sensores", para contrastar la eficacia de la respiración alcanzada con respecto a la propuesta (16).

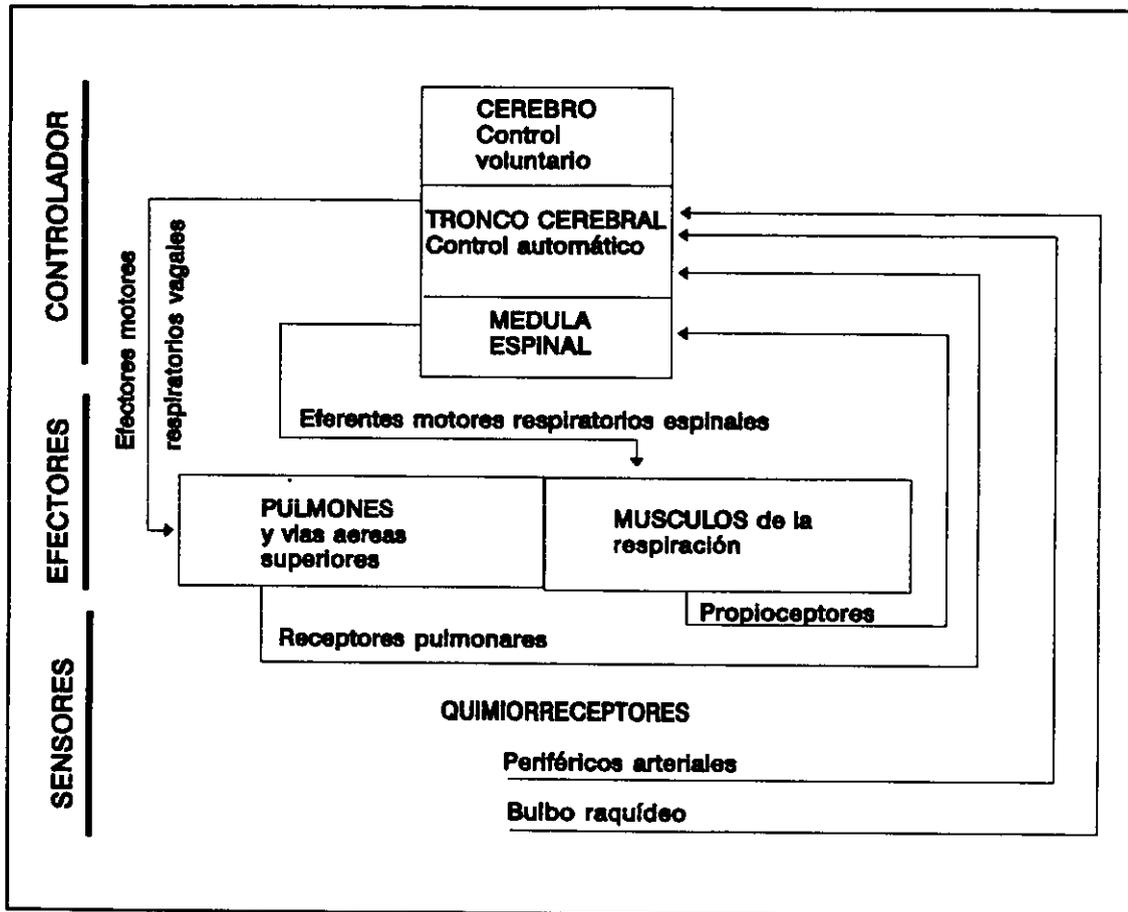


Figura 1.- Representación esquemática del sistema de control respiratorio. Tomado de Berger et al. (16).

## A. CONTROLADORES.

Las principales estructuras del sistema nervioso central relacionadas con el control de la respiración son el bulbo raquídeo, el puente, la formación reticular, los centros superiores y la médula espinal.

De modo muy esquemático, se puede afirmar que ciertas neuronas localizadas en el tronco cerebral regulan la respiración automática, mientras que la corteza cerebral es la responsable de la respiración voluntaria (17). Un grupo de neuronas integradoras, localizadas en la médula espinal, procesan la información eferente de ambos centros respiratorios con la información aferente de los receptores periféricos, y envían señales a los músculos respiratorios (16).

### 1.- Bulbo raquídeo.

Es el centro regulador de la respiración espontánea en todos los mamíferos estudiados hasta la fecha, incluido el hombre (18). Las neuronas respiratorias se distribuyen en dos centros: el grupo respiratorio dorsal (GRD) y el grupo respiratorio ventral (GRV) (17,18).

- Grupo respiratorio dorsal.- Se trata de una concentración bilateral de neuronas, predominantemente de tipo inspiratorio, localizada en una región del bulbo raquídeo dorsal (19,20), que corresponde al núcleo del tracto solitario (NTS) (17,21,22). El 80% de estas neuronas proyectan en sentido contralateral en la médula espinal, tanto a nivel cervical como torácico (18).

Inicialmente, las neuronas inspiratorias fueron diferenciadas en dos grupos, según que su descarga estuviera estimulada ( $I\beta$ ) o inhibida ( $I\alpha$ ) por la insuflación pulmonar (23). Una subpoblación de neuronas  $I\alpha$ , llamadas neuronas de descarga tardía, ha sido relacionada con el final de la inspiración, puesto que su despolarización se produce en ese momento (24). Un tercer tipo de neuronas inspiratorias del GRD es el integrado por las neuronas P o de despolarización "en rampa", que parecen intervenir en los reflejos de la vía aérea, facilitando la fase espiratoria (20). Sólo alrededor de un 5% de las neuronas del GRD tienen un patrón de descarga espiratorio (18).

En conjunto, las señales aferentes, procedentes de los quimiorreceptores y receptores pulmonares, llegan al GRD a través de los pares craneales IX y X (25). Este envía eferencias hacia motoneuronas inspiratorias, sobre todo, frénicas, y al propio GRV (16).

- **Grupo respiratorio ventral.** - Corresponde a una columna longitudinal bilateral localizada en la región ventrolateral del bulbo raquídeo, que se extiende desde el nivel de la primera raíz cervical hasta alcanzar la línea media del puente (26). Esta situación corresponde a los núcleos ambiguo, retroambiguo, paraambiguo y retrofacial, con el complejo de Bötzing (13,17,22). Posee tanto neuronas inspiratorias como espiratorias, aunque en la región más caudal predominan las espiratorias (18).

Las neuronas inspiratorias del GRV fueron divididas en dos grupos. El primero está formado por neuronas  $I\tau$  (que se corresponden con las neuronas  $I\alpha$  del GRD) (27). El otro grupo está constituido por las neuronas propiobulbares, cuyo subtipo  $I\delta$  o neuronas de descarga precoz, se relacionó con el inicio de la inspiración (27).

Las neuronas espiratorias localizadas en la porción rostral del GRV muestran patrones de despolarización precoz y tardía, mientras que las más caudales únicamente presentan una descarga espiratoria tardía (28).

El GRV envía diversas ramas eferentes. Del núcleo ambiguo parten las vías que se dirigen a motoneuronas inspiratorias y espiratorias de los músculos intercostales y abdominales (29). Los axones neuronales del núcleo retroambiguo se dirigen a las motoneuronas vagales de varios músculos accesorios, entre ellos el esternocleidomastoideo (13).

## 2.- Puente.

La mayoría de las neuronas respiratorias pontinas poseen actividad bifásica, inspiratoria y espiratoria, distribuyéndose en dos grandes centros reguladores.

- Centro apnéusico.- Localizado en la porción más inferior del puente. Su lesión conduce a la apneusis o inspiración sostenida, por lo que se supone que debe desempeñar algún papel en la finalización del impulso inspiratorio (13,16). Su localización es más funcional que morfológica (22).

- Centro neumotáxico.- Se sitúa en la región dorso-lateral rostral del puente. Posee dos núcleos anatómicos principales: el núcleo parabraquial medial, formado por neuronas bifásicas, y el núcleo de Kölliker-Fuse, integrado por neuronas inspiratorias similares a las del bulbo raquídeo (17,18,25). El centro neumotáxico se ha relacionado con la duración de las distintas fases del ciclo respiratorio y con la frecuencia del mismo

(17).

Todos los centros del puente presentan ricas conexiones bilaterales con el GRV y GRD (29).

### 3.- Formación reticular.

Se extiende desde la médula espinal cervical superior hasta el diencéfalo, en la porción medial del tronco cerebral, y contiene neuronas del sistema activador reticular (SAR) (13,16). Dado que su actividad es inhibida por la anestesia superficial, se ha propuesto que tendría un efecto estimulante sobre el generador del ritmo respiratorio (18), y que controlaría la transición sueño-vigilia (30).

### 4.- Centros superiores.

En el diencéfalo y el mesencéfalo se han localizado neuronas con actividad respiratoria, que parecen coordinar la ventilación con respuestas locomotoras y autónomas (18).

Ya se ha mencionado que actividades como hablar, gritar, tragar o reír causan cambios marcados en la ventilación, independientes del control automático. Así, por ejemplo, durante la fonación disminuye la sensibilidad al  $\text{CO}_2$  y se toleran  $\text{PaCO}_2$  mayores (13). Este tipo de control voluntario y relacionado con la conducta radica en la corteza cerebral, aunque no se sabe exactamente dónde. Se ha podido comprobar que la estimulación de algunas zonas de la corteza inhibe los movimientos respiratorios, mientras que la de otras incrementa su frecuencia (31).

5.- Médula espinal.

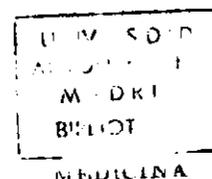
Por la sustancia blanca medular descienden los axones de los centros superiores hasta las motoneuronas respiratorias, separados los responsables del control voluntario de los encargados del control automático (31) y los inspiratorios de los espiratorios (16,22).

A cada nivel segmentario, se produce la integración de las señales de los tractos descendentes con información refleja local, difiriendo posiblemente en cada grupo muscular respiratorio (13).

Todos estos conocimientos, obtenidos mediante técnicas electrofisiológicas, biofísicas, anatómicas, farmacológicas e histoquímicas, no han aclarado cómo se genera el ritmo respiratorio. De hecho, todavía no se conoce el mecanismo que determina la alternancia inspiración-espriación en los mamíferos. La mayoría de las hipótesis se basan en la extrapolación de los resultados obtenidos en animales con un sistema nervioso central más simple (32).

A partir de estudios histológicos, Ramón y Cajal concluyó, en 1909, que el ciclo respiratorio era generado en el núcleo del tracto solitario (22). Aunque esta hipótesis permaneció olvidada durante muchos años, en las últimas décadas se ha confirmado la importancia del bulbo raquídeo en la determinación del ritmo respiratorio.

Von Euler (33) formuló un primer modelo para explicar el funcionamiento del generador del patrón respiratorio central. Asumía que el impulso inspiratorio o actividad inspiratoria central (AIC) tenía una morfología en rampa, en analogía con el registro de la despolarización frénica (33). La secuencia que proponía consistía en que la descarga



de neuronas bulboespinales inspiratorias del GRD y GRV, regulada por interneuronas, originaba una despolarización sináptica en forma de rampa. Esta llevaba a la descarga frénica (34). Por tanto, las neuronas bulboespinales inspiratorias deberían estar agrupadas en tres clases funcionales: neuronas del grupo A, encargadas de generar la actividad inspiratoria central; del grupo C, o responsables de continuar la descarga inspiratoria; y del grupo B, a las que correspondería finalizar la actividad inspiratoria central, a partir de impulsos procedentes de la propia descarga inspiratoria y de receptores de estiramiento pulmonar (33). La enorme importancia de este modelo teórico radicó en que sustituía la idea de una célula "marcapaso" por la de una red neuronal inspiratoria (32).

Un segundo modelo, quizá más ajustado a la realidad, es el propuesto por Richter (35). Aporta una interesante novedad al dividir el ciclo respiratorio en tres fases: (a) inspiración; (b) intervalo post-inspiratorio o fase espiratoria I, en el que tanto las neuronas inspiratorias como espiratorias están inhibidas; y (c) fase espiratoria II (35).

Richter (35) considera que, en la generación del ritmo respiratorio, intervienen dos clases de neuronas bulboespinales: inspiratorias (I) y espiratorias (E); y cuatro tipos de interneuronas o neuronas propiobulbares: inspiratorias precoces ("early inspiratory" o eI), inspiratorias "en rampa" ("ramp inspiratory" o Ir), inspiratorias tardías ("late inspiratory" o L-I), y post-inspiratorias (pI) (35). Los elementos claves en la generación del ritmo respiratorio son las neuronas eI y pI (32) y lo hacen a través de la compleja red sináptica que describimos a continuación (Fig. 2).

La fase inspiratoria comienza con la descarga del sistema activador reticular (SAR) que, después de recibir aferencias periféricas y centrales, envía un impulso

estimulante a las interneuronas eI y, sobre todo, a las Ir. Estas últimas células estimulan a las neuronas bulboespinales inspiratorias (I), que producen la despolarización de las motoneuronas inspiratorias situadas en la médula espinal. La fase inspiratoria termina con la activación de las interneuronas L-I, que no descargarán hasta que se agote la inhibición procedente de las interneuronas eI (17,35,36).

La fase post-inspiratoria o espiratoria I corresponde a la descarga de las interneuronas pI, que produce la inhibición de las interneuronas eI e Ir, así como de las neuronas bulboespinales inspiratorias y espiratorias (32).

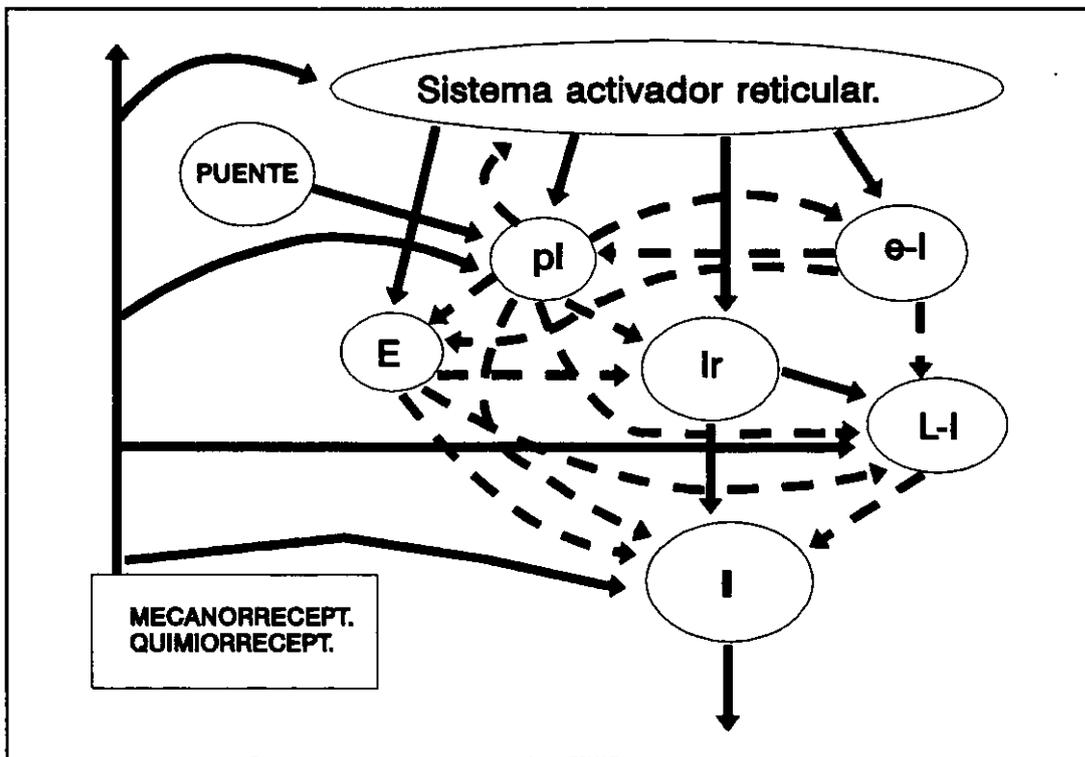


Figura 2.- Red sináptica que genera el patrón respiratorio. Las flechas continuas representan estimulación y las discontinuas inhibición. Modificado de Sears (32).

La fase espiratoria II se inicia al disminuir la actividad de las neuronas pI, con lo que las restantes células se irán liberando de su inhibición. Esta tercera fase del ciclo respiratorio finaliza con el restablecimiento de la actividad eléctrica de las interneuronas eI, lo que permitirá iniciar un nuevo ciclo (32,35). Durante la espiración, el aire es expulsado por relajación pasiva de los pulmones y de la caja torácica, sin detectarse actividad eléctrica en los músculos espiratorios (36).

Posteriores hallazgos no han hecho sino corroborar y mejorar este modelo (37). Entre todas las aportaciones, destaca la de Sears (38), quien añade al modelo de Richter (35) un impulso tónico, controlado por el CO<sub>2</sub>, sobre las neuronas bulboespinales inspiratorias y espiratorias.

Se ha propuesto que la descarga repetitiva de estas neuronas estaría regulada por alteraciones del potencial de membrana, a través de receptores para el ácido  $\gamma$ -aminobutírico (GABA) (39).

## **B. EFFECTORES.**

Los principales efectores son los músculos respiratorios, aunque existen otros grupos musculares que también participan en el sistema regulador.

### **1.- Músculos esqueléticos de la orofaringe.**

Se ha comprobado que la actividad electromiográfica se incrementa durante la inspiración en los músculos geniogloso, glosso, suprahiodeo, infrahiodeo y faríngeos, y que aumenta durante la espiración en los constrictores faríngeos inferiores (40,41).

### **2.- Músculo liso traqueobronquial.**

También se ha observado una actividad fásica de estas fibras musculares durante la respiración, caracterizada por contracción inspiratoria y relajación espiratoria (42).

### **3.- Músculos respiratorios.**

El impulso neural es transmitido a los músculos respiratorios por motoneuronas  $\alpha$  y  $\tau$  (13). La intensidad de contracción de los músculos dependerá de la magnitud del estímulo que lo alcance y de las propiedades intrínsecas de la fibra muscular (16). La descripción de la anatomía y de las características funcionales de los músculos respiratorios (43,44) está fuera del alcance de esta revisión.

### C. SENSORES.

Un mecanismo que necesita autoregularse precisa sensores para verificar si se ha logrado el objetivo propuesto. Para este fin, el sistema regulador de la respiración dispone de los quimiorreceptores periféricos y centrales y de los mecanorreceptores.

#### 1.- QUIMIORRECEPTORES PERIFERICOS.

Son conocidos desde hace muchos años. En 1930, Heymans (45) atribuyó el aumento de la ventilación producido por la hipoxia al cuerpo carotídeo. Nueve años más tarde, Comroe (46) describió el cuerpo aórtico.

##### - Cuerpo aórtico.

La mayor parte de los conocimientos que se tienen sobre su funcionamiento proceden de la experimentación animal. Tiene poco o nulo papel en la respuesta ventilatoria hipóxica (47). Envía aferencias al cerebro a través del nervio vago (13).

##### - Cuerpo carotídeo.

Es un pequeño órgano oval, localizado cerca de la bifurcación de la arteria carótida común, con un tamaño medio de 3,5 x 2 x 1,7 mm y un peso medio de 18 mg (48). Su estructura histológica se caracteriza por la presencia de lóbulos o islotes de tejido glómico, con dos tipos de células. Las células tipo 1 o glómicas, más numerosas, tienen un núcleo ovoide o redondeado, pálido y grande, y cuerpos celulares grandes (10-15  $\mu\text{m}$ ) y redondeados, ricos en mitocondrias. Mediante estudios ultraestructurales, se

ha comprobado que contienen unas vesículas intracitoplasmáticas densas, relacionadas con el almacenamiento de neurotransmisores (48,49). Las células tipo 2 ó de soporte se encuentran rodeando a las anteriores. Son similares a las células de Schwann y engloban a fibras nerviosas no miélnicas (48). Entre los islotes de tejido glómico, existe una matriz de tejido conectivo que contiene fibras nerviosas y un sistema capilar muy rico (49,50).

La inervación del cuerpo carotídeo es simpática y parasimpática (Fig. 3). Del nervio del seno carotídeo, rama del IX par o glossofaríngeo, surgen fibras parasimpáticas y ramas sensoriales mielinizadas que terminan en las células tipo 1, conteniendo fibras aferentes y eferentes (48,51). También del nervio del seno carotídeo parten fibras desmielinizadas que se dirigen a las células tipo 2 (48). La inervación simpática corre a cargo del nervio ganglioglomerular, procedente del ganglio cervical superior, y se dirige fundamentalmente a los vasos sanguíneos, para mantener el tono vascular; aunque algunas fibras también inervan células tipo 1 (52).

Una o más arterias glómicas, ramas de la arteria carótida o de su bifurcación, se encargan de la vascularización del cuerpo carotídeo (13). Existen dos clases de capilares. Los capilares tipo I penetran en los lóbulos glómicos y tienen muchas conexiones venosas. Los capilares tipo II, que no se introducen en los lóbulos, sólo tienen una o dos conexiones venosas (48). A través de este sistema vascular pasa el mayor flujo sanguíneo de todo el organismo (2000 ml/min/g), regulado por el sistema simpático y por esfínteres precapilares (50). Incluso se ha señalado que la sangre que llega al cuerpo carotídeo tiene un hematocrito reducido, como consecuencia de la intensidad del flujo laminar (48).

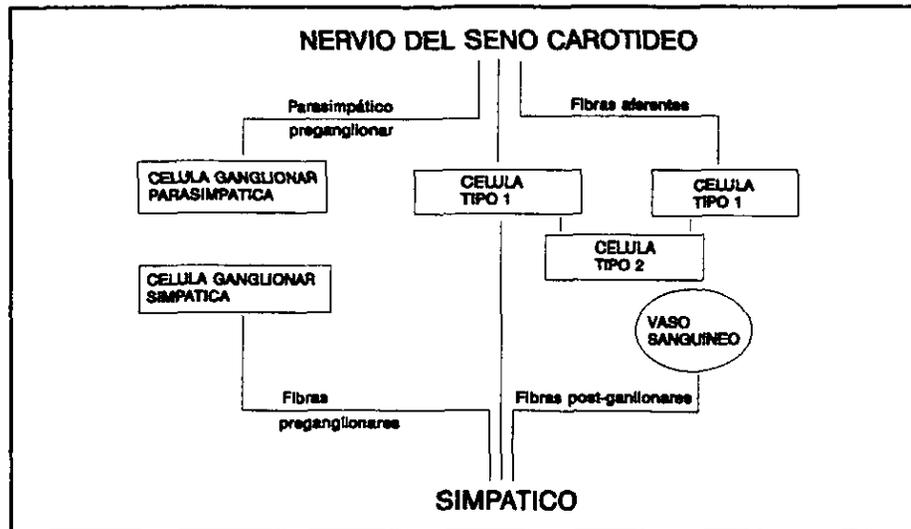


Figura 3.- *Inervación del cuerpo carotídeo. Tomado de Bee y Howard (48).*

El comportamiento ante la estimulación de ambos quimiorreceptores periféricos no es igual. El cuerpo aórtico se activa por la reducción de la  $\text{PaO}_2$  o por el incremento de la  $\text{PaCO}_2$ . Estas dos circunstancias, así como el descenso del pH arterial, estimulan también al cuerpo carotídeo (53). La respuesta circulatoria del cuerpo aórtico consiste en taquicardia e hipertensión, mientras que el cuerpo carotídeo origina bradicardia e hipotensión (13).

El cuerpo aórtico carece, casi por completo, de respuesta ventilatoria. Por el contrario, ésta es muy intensa en el cuerpo carotídeo. La hiperoxia reduce poco la actividad ventilatoria (13), mientras que la respuesta ventilatoria a la hipoxemia es hiperbólica (54). El aumento de la  $\text{PaCO}_2$  o la reducción del pH sanguíneo también incrementan la ventilación, aunque lo hacen de modo lineal (50,53). Existe, además, un efecto sinérgico cuando el cuerpo carotídeo es sometido a la estimulación simultánea de

la hipercapnia y de la hipoxemia (50,54). Se considera que el cuerpo carotídeo es responsable de un 25-30% de la respuesta ventilatoria a la hipercapnia y de la totalidad de la respuesta a la hipoxemia y a la acidosis metabólica aguda (55).

El mecanismo de quimiorrecepción del cuerpo carotídeo es complejo. La hipercapnia y la hipoxemia son sometidas a un procesamiento diferente, puesto que distintas sustancias bloquean la respuesta al O<sub>2</sub> (antimicina y oligomicina) o al CO<sub>2</sub> (anhidrasa carbónica) (54,56). La estimulación por la hipercapnia, aunque no bien conocida, se supone que es debida a cambios en el pH intracelular (50,53).

Las células tipo 1 son los sensores de la hipoxia. La hipoxia aguda provoca alteraciones en la relación adenosina difosfato (ADP)/adenosina trifosfato (ATP) o potencial fosfato y, al mismo tiempo, favorece la entrada de calcio en las células tipo 1 a través de canales voltaje-dependientes (54,57). Como consecuencia se produce la liberación de neurotransmisores desde las células glómicas, que incrementan la señal aferente enviada por el nervio del seno carotídeo (53,58). En la actualidad, ya han sido identificadas muchas sustancias neurotransmisoras. Algunas poseen actividad estimulante (acetilcolina, adrenalina, serotonina, adenosina, taquiquininas y péptido intestinal vasoactivo) y otras inhibidora (dopamina y encefalinas) (25,53,54,59). De todas ellas, la mejor estudiada es la dopamina, que actúa sobre un receptor específico D<sub>2</sub> (48). La descarga del cuerpo carotídeo está regulada por este balance entre mecanismos inhibidores y estimulantes. Ello ofrece varias ventajas: permite adaptar el impulso basal a condiciones cambiantes; logra una respuesta más precisa a los estímulos; y aumenta el rango de PaO<sub>2</sub> sobre el que puede intervenir para controlar la respuesta ventilatoria (54).

La respuesta del cuerpo carotídeo a la hipoxemia crónica es muy diferente. Se produce hipertrofia e hiperplasia de las células tipo 1 y 2 (48) y pérdida de sensibilidad a la hipoxemia aguda (60). Así, los nativos de grandes altitudes tienen una respuesta hipóxica bloqueada (48). Estos cambios pueden ser reversibles al administrar un antagonista selectivo de los receptores  $D_2$ , como la domperidona (61) o con almitrina (48). Durante el embarazo también se desbloquea la respuesta hipóxica aguda, aunque no se ha logrado conocer la causa (62).

La acción de los quimiorreceptores periféricos puede ser modificada por señales eferentes del cerebro, que inhiben su descarga, o por el sistema nervioso autónomo, que reduce su flujo sanguíneo y, por tanto, los estimula (63).

Además de la función sobre el sistema cardiovascular y ventilatorio, la estimulación del cuerpo carotídeo origina otras respuestas (64). Modifica la distensibilidad de la arteria pulmonar principal y de los vasos pulmonares. Ante una hipoxia moderada, favorece la natriuresis y la diuresis; en cambio, si la hipoxemia es severa, produce antinatriuresis y retención de agua (48).

## 2.- QUIMIORRECEPTORES CENTRALES.

El cuerpo carotídeo sólo es responsable del 20-30% de la respuesta ventilatoria a la hipercapnia. El resto depende de quimiorreceptores localizados en el sistema nervioso central (53). A partir de esta observación se ha comenzado la búsqueda de áreas quimiosensibles centrales, y todavía existe mucha controversia sobre ellas.

Se ha identificado una zona que corresponde a la superficie ventrolateral del bulbo raquídeo, medial a la salida de los pares craneales VII y X (16,65-67). El

principal grupo de neuronas quimiosensibles de esta zona se ubica en el núcleo paragigantocelular lateral (68), en estrecha conexión con el grupo respiratorio dorsal (67). Al igual que las neuronas del cuerpo carotídeo, las células de este núcleo contienen gran variedad de agentes neuroactivos estimulantes (acetilcolina, neurotensina y sustancia P) e inhibidores (encefalinas, somatostatina y GABA) (13). Recientemente, se han identificado otras zonas quimiosensibles en el núcleo del tracto solitario y en el locus coeruleus (69).

La estimulación de los quimiorreceptores centrales es realizada por el incremento de hidrogeniones ( $H^+$ ) o de  $CO_2$  en el líquido extracelular cerebral o en el líquido cefalorraquídeo (LCR) (16). Las oscilaciones de estas sustancias en sangre tardan un tiempo en reflejarse en el LCR, puesto que deben atravesar la barrera hematoencefálica. La difusión del  $CO_2$  es rápida, mientras que la de  $H^+$  y  $HCO_3^-$  requiere más tiempo. Variaciones del pH arterial alcanzan el líquido intersticial intracraneal con un retraso de treinta minutos y con una amplitud reducida; mientras que el  $CO_2$  difunde en poco más de un minuto (13,22,70). En definitiva, la concentración de hidrogeniones en el líquido extracelular cerebral depende de muchos factores: gases en sangre arterial y venosa, tamponamiento intracelular de  $H^+$ , transporte selectivo a través de la barrera hematoencefálica, diferencia de potencial entre sangre y LCR, y actividad metabólica (70).

El mecanismo de quimiorrecepción del  $CO_2$  todavía permanece sin aclarar, aunque existen evidencias de que es mediado por neurotransmisores como el ácido  $\gamma$ -amino-butírico (GABA), glutamato (71), neurotensina y taquiquininas (53). El incremento de hidrogeniones en el líquido extracelular cerebral aumenta la ventilación

a través de un mecanismo colinérgico muscarínico, en el que la acetilcolina desempeña un papel fundamental (72).

### 3.- MECANORRECEPTORES.

Se localizan en los pulmones, vías aéreas superiores y músculos.

- Receptores nasales y de la vía aérea superior.- Se han identificado receptores en la cavidad nasal, epifaringe y laringe. La estimulación de los receptores nasales produce estornudos, apnea y bradicardia. Sus aferencias las envían mediante el V par y el nervio olfatorio (13). La estimulación de los receptores de la epifaringe, que envían aferencias hasta el NTS por el nervio glosofaríngeo, induce a esnifar (16).

Los receptores laríngeos son los más numerosos. Responden a estímulos irritantes o químicos y producen tos, respiración menos profunda, apnea, broncoconstricción e hipertensión arterial (13,73). Envían aferencias por medio del nervio laríngeo superior y su estimulación antagoniza la respuesta de los quimiorreceptores centrales a la hipercapnia (74).

- Receptores pulmonares y de la vía aérea inferior.- Se diferencian tres tipos de receptores: de estiramiento, irritantes y fibras C (13,75). Los receptores de estiramiento e irritantes transmiten sus señales por medio de fibras mielinizadas y se localizan, sobre todo, en las vías aéreas. Los receptores C ó J, que envían sus aferencias a través de fibras desmielinizadas, se encuentran principalmente en las pequeñas vías aéreas y en el intersticio pulmonar (25). Su vía aferente termina en el GRD o muy próxima al

mismo (16,25,75).

Los receptores de estiramiento son activados por la insuflación pulmonar. Acortan la inspiración y estimulan la actividad espiratoria, con mayor efecto sobre el músculo geniogloso que sobre el diafragma (53). Son los responsables del reflejo de Hering-Breuer en animales, en los que la hiperinsuflación pulmonar provoca apnea (36).

Los receptores irritantes son excitados por la deflación pulmonar, por ciertas sustancias nocivas en el aire inspirado, así como por agentes químicos, como la histamina o las prostaglandinas (76). Su estimulación origina tos y, cuando es poco intensa, desencadena una respiración rápida y superficial (53,55,76).

Los receptores inervados por fibras C son estimulados de igual modo que los receptores irritantes y también dan lugar a una respiración con mayor frecuencia y menor volumen corriente (76). Además, la estimulación de los receptores J modifica el tono del músculo liso de la vía aérea, con distinta respuesta si el sujeto está en apnea (constricción) o si respira (relajación) (77). Ciertas taquiquininas como la sustancia P pueden ser los neurotransmisores utilizados por las fibras C (76).

- Receptores musculares.- Las terminaciones nerviosas libres, las terminaciones nerviosas encapsuladas, los órganos tendinosos de Golgi y los husos neuromusculares, son los cuatro tipos de receptores musculares conocidos. Si bien, sólo existe evidencia de los dos últimos en los músculos respiratorios (13). Su distribución es variable. En el diafragma predominan los órganos de Golgi (78) y en los músculos intercostales son más numerosos los husos neuromusculares (13). Los órganos tendinosos de Golgi controlan, sobre todo, la fuerza muscular generada, y los husos neuromusculares la

longitud de la fibra muscular (25).

La información aferente desde estos receptores es procesada principalmente a nivel segmentario medular; donde interviene, junto con fibras procedentes de estructuras superiores, en la regulación de la musculatura respiratoria mediante la activación agonista-antagonista (13). Existen, no obstante, tractos ascendentes que se dirigen desde el diafragma a los grupos respiratorios dorsal y ventral (79) e incluso hasta la corteza cerebral (13).

#### 4.- PERCEPCION DE LA SENSACION DE DIFICULTAD RESPIRATORIA.

Hace algunos años se ha sugerido que el sistema regulador de la respiración, cuando se propone cierto grado de ventilación, tiene en cuenta el coste de energía y de trabajo respiratorio necesario para alcanzarlo (53). Además, mediante técnicas psicofísicas, se ha comprobado que el ser humano puede apreciar impedimentos a la ventilación (cargas respiratorias) y estimar la magnitud de su esfuerzo y, por tanto, de su ventilación. Puede afirmarse, por tanto, que existe una sensación consciente producida por la respiración (80).

Esta percepción consciente de la respiración parece depender del  $\text{CO}_2$  arterial y de la ventilación (81). Se ha observado que un incremento voluntario de la ventilación, manteniendo artificialmente la  $\text{PaCO}_2$  sin cambios, ocasiona percepción de disnea (82). Respirar aire con una elevada fracción inspiratoria de  $\text{CO}_2$  sin poder incrementar la ventilación, por cargas mecánicas, también conduce a la sensación de disnea (83). Incluso, si se reduce voluntariamente la ventilación manteniendo la misma  $\text{PaCO}_2$ ,

también se produce disnea (53). Todo ello parece indicar que, para cualquier nivel de  $\text{PaCO}_2$ , es necesario un cierto grado de movimiento de la caja torácica. Si no se alcanza, se percibe disnea.

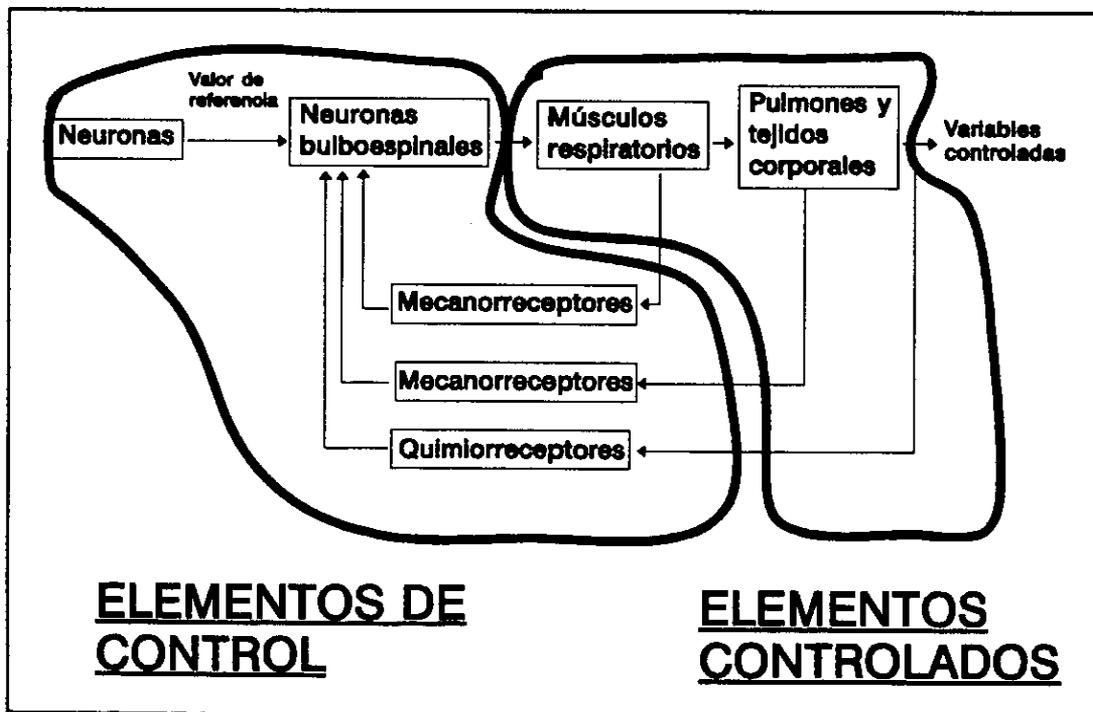
Por otra parte, un exceso de ventilación que incremente mucho el trabajo respiratorio, puede ser suficiente para originar disnea (53). Quizá esto último no sea más que un mecanismo de anticipación a la fatiga muscular. En este sentido, se ha podido verificar que sujetos que respiran a través de un circuito con resistencias limitan su respuesta ventilatoria a la hipercapnia para evitar un excesivo incremento del trabajo respiratorio (84).

Los órganos sensoriales encargados de percibir la alteración del balance ventilación/ $\text{PaCO}_2$  y el coste energético de la ventilación no son suficientemente conocidos. Se supone que podría tratarse de los quimiorreceptores, así como de los órganos de Golgi y husos neuromusculares (53). De estos últimos parece probable que sólo intervengan los receptores musculares del diafragma, puesto que dicha percepción se mantiene suprimiendo aferencias del nervio vago o desde la caja costal (78). Quizá, en esta vía sensorial sea donde intervengan las aferencias que los receptores musculares diafragmáticos proyectan hacia la corteza somato-sensorial (85,86).

A modo de resumen, se puede considerar que el sistema regulador de la respiración está dividido en elementos de control y elementos controlados (87) (Fig. 4).

Las neuronas localizadas en el bulbo proporcionan un patrón de respiración ideal ("valor de referencia") a las neuronas premotoras bulboespinales. Estas últimas

estimulan a los músculos respiratorios, que ventilan los pulmones y producen cambios en el pH, PaO<sub>2</sub> y aporte tisular de oxígeno ("variables controladas"). Las variaciones en el pH y gases sanguíneos actúan sobre los quimiorreceptores centrales y periféricos. Desde estos receptores son enviadas señales a las neuronas bulbares. Cuando hay diferencias entre los valores de referencia y los valores reales, se modifica la actividad de las neuronas bulboespinales y se producen los cambios apropiados en la ventilación (87). Mecanorreceptores localizados en los músculos respiratorios y en los pulmones miden las fuerzas de desplazamiento producidas por las neuronas respiratorias y, en consecuencia, modifican el patrón y nivel de su descarga (87,88).



*Figura 4.- Esquema del funcionamiento del sistema regulador de la respiración. Tomado de Coleridge y Coleridge (76).*

## **2.- ESTUDIO CLINICO DE LA REGULACION DE LA RESPIRACION.**

Analizar y valorar las oscilaciones del complejo entramado que controla la respiración, resulta una tarea de enorme dificultad. Esta limitación es más evidente cuando se pretende abordar desde un punto de vista clínico.

Hasta fechas no muy lejanas, el único acercamiento clínico al mecanismo de regulación respiratoria, consistía en la observación de la frecuencia y profundidad de la respiración y en la cuantificación de la ventilación minuto.

Recientes avances en el área del control de la respiración han permitido el desarrollo de procedimientos sencillos, útiles y no invasivos. En las páginas siguientes revisaremos las principales alternativas de las que disponemos en la actualidad para valorar el funcionamiento del sistema de regulación de la respiración.

### **A. METODOS DE ESTUDIO.**

La determinación del patrón respiratorio, del impulso inspiratorio central y de las respuestas a la hipercapnia y a la hipoxia, constituyen los procedimientos más empleados.

#### **1.- PATRON RESPIRATORIO.**

El espirograma, o registro del volumen corriente ( $V_T$ ) en función del tiempo, es la manifestación del control de la respiración más accesible a la observación clínica (89-92). Para comprender mejor su importancia conviene tener en cuenta que la  $PaCO_2$  depende de las variables incluídas en la siguiente ecuación (89):

$$PaCO_2 = \frac{\dot{V}CO_2 \cdot K}{V_E (1 - V_D/V_T)}$$

Donde  $\dot{V}CO_2$  es la producción de  $CO_2$ ,  $V_E$  la ventilación minuto,  $V_D$  el espacio muerto,  $V_T$  el volumen corriente y  $K$  una constante (89). Resulta obvio que el volumen corriente ( $V_T$ ) es fundamental para definir la  $PaCO_2$  a cualquier  $V_E$  y  $V_D$ .

El análisis del patrón respiratorio se centraba clásicamente en el volumen corriente ( $V_T$ ) y la frecuencia respiratoria ( $f$ ). Sin embargo, resultaba evidente que estos parámetros no aportaban suficiente información. Así, por ejemplo, un incremento del volumen corriente puede ser debido a un mayor tiempo inspiratorio ( $T_i$ ) o a un flujo inspiratorio superior. De igual modo, una mayor frecuencia respiratoria puede estar originada por un descenso de la duración de la inspiración, del tiempo espiratorio ( $T_e$ ) o de ambos ( $T_{tot}$ ).

Milic-Emili (89) propuso expresar la ventilación minuto en función de dos parámetros más informativos mediante el siguiente desarrollo:

$$V_E = V_T \cdot f = V_T \cdot \frac{1}{T_{tot}} = \frac{V_T}{T_{tot}} \cdot \frac{T_i}{T_i} = \frac{V_T}{T_i} \cdot \frac{T_i}{T_{tot}}$$

El cociente  $V_T/T_i$  se denomina flujo inspiratorio medio y es un índice de la intensidad del impulso inspiratorio, aunque resulta dependiente de la mecánica respiratoria (13,89-93).

La relación entre tiempos inspiratorio y total ( $T_i/T_{tot}$ ) o "duty cycle", determina el momento en el que la inspiración es interrumpida (13,89-93).

En definitiva, estos dos parámetros informan del impulso inspiratorio central y

de la determinación del tiempo respiratorio (5).

Consideradas globalmente, todas las variables mencionadas permiten conocer el trabajo mecánico de la respiración, la organización y operación de los centros respiratorios y el intercambio gaseoso, puesto que la ventilación del espacio muerto depende de la relación  $f \cdot V_T$  (94).

Existen diversos procedimientos para el registro del patrón respiratorio. La principal diferencia entre ellos consiste en que el sujeto respire o no a través de una boquilla.

- **Registro del patrón respiratorio con pieza bucal.**

Se requiere una boquilla a través de la cual respira el paciente. Está acoplada a una válvula con una rama inspiratoria y otra espiratoria. En el lado inspiratorio se añade un neumotacógrafo, de donde parte una señal a un transductor de presiones (5).

Este equipamiento debe tener un mínimo espacio muerto para evitar que aumente el  $CO_2$  inspirado. Se aconseja que el rango de flujo del neumotacógrafo esté comprendido entre 0-2 l/seg cuando el registro se hace en reposo (5).

El procedimiento de medida es sencillo. El sujeto está sentado en posición cómoda y, tras un periodo de reposo de 10-30 minutos, se le indica que respire a través de la boquilla (5). La determinación se inicia después de un tiempo de acoplamiento a la pieza bucal de tres a cinco minutos (5).

Al principio, se efectuaba un registro gráfico contínuo de 30-40 respiraciones, en el que se medía manualmente el volumen corriente ( $V_T$ ), tiempo inspiratorio ( $T_i$ ), tiempo espiratorio ( $T_e$ ) y frecuencia respiratoria ( $f$ ). A partir de dichos parámetros, se

calculaba la ventilación minuto ( $V_E = f \cdot V_T$ ) y el flujo inspiratorio medio ( $V_T/T_i$ ) (5).

El desarrollo de la informática ha permitido evitar esta tarea, ardua y con posibilidades de error. Se ha logrado digitalizar el trazado de flujo e integrarlo para proporcionar datos de volumen (95-97). El cómputo total se realiza de diversos modos. El más habitual consiste en calcular los valores medios de diez intervalos de ciclos respiratorios durante un periodo de diez minutos (10,98).

Las ventajas de utilizar una pieza bucal para el registro del patrón respiratorio consisten en que aporta una medida muy fiable (5) y permite el registro simultáneo de la presión de oclusión y de los gases espirados (5). Se ha descrito, como desventaja, que puede modificar el patrón respiratorio, incrementando el volumen corriente ( $V_T$ ) y reduciendo la frecuencia respiratoria ( $f$ ) (99-104). Esto también sucede, en ocasiones, con las técnicas que no utilizan boquilla (105).

- **Registro del patrón respiratorio sin pieza bucal.**

Para evitar la instrumentación que supone respirar a través de una boquilla, se han desarrollado mascarillas faciales acopladas a una válvula de una vía y a un neumotacógrafo (100,101). Sin embargo, no aportan ventaja alguna y pueden plantear problemas, debido a fugas de aire por su periferia (5).

Otra alternativa ha sido la utilización de magnetómetros, que determinan cambios del volumen torácico y de la frecuencia a partir de los movimientos torácicos y abdominales. Se trata, no obstante, de una técnica experimental, con poca o nula aplicación clínica (106).

El procedimiento de registro del patrón respiratorio sin boquilla más ampliamente

empleado es la pletismografía inductiva. Se rodea el abdomen y la caja costal con dos cintas de teflón en forma de bandas elásticas, que permiten el registro de cambios en los perímetros abdominal y torácico (107). A través de ellas, y mediante complejas técnicas de calibración, se determinan cambios en los volúmenes torácicos (107-109).

Aunque se ha considerado que la pletismografía inductiva interfiere menos en el trazado del patrón respiratorio, presenta varios inconvenientes. Entre ellos destaca que requiere complejos procesos de calibración, el registro resulta muy variable por pequeños cambios en la postura corporal, los parámetros son menos fiables y no permite registrar simultáneamente la presión de oclusión ni los gases espirados (5). Además, sobreestima el  $V_T$ , puesto que mide las contribuciones diafragmáticas e intercostales de modo global (110,111).

Existen gran cantidad de estudios (95,96,108,109,112-115) en los que se ha descrito el comportamiento del patrón respiratorio en sujetos sanos.

## **2.- IMPULSO INSPIRATORIO CENTRAL.**

La intensidad de la orden nerviosa enviada desde los centros superiores a los músculos respiratorios para que inicien la inspiración, o impulso inspiratorio central, puede ser valorada mediante la ventilación minuto o a través del flujo inspiratorio medio. Sin embargo, estos parámetros están alterados cuando existen trastornos de la mecánica pulmonar (5).

La presión de oclusión en boca, una medida del impulso del centro respiratorio o impulso inspiratorio central, se describió para obviar estos problemas (13).

El equipamiento necesario para la determinación de la presión de oclusión en

boca es sencillo. Se requiere una boquilla, una válvula de doble vía y otra válvula con un balón inflable que permita ocluir la rama inspiratoria. Por supuesto, también se necesita un manómetro conectado a la válvula de oclusión (5,13).

El procedimiento de medida consiste en realizar oclusiones aleatorias de la inspiración. Para ello, durante la espiración, se activa manual o electrónicamente la válvula, de modo que la siguiente inspiración es ocluida transitoriamente a capacidad residual funcional (5,13). La oclusión debe ser mantenida al menos durante 0,25 - 0,3 segundos (5,13). El manómetro permite el registro de la oscilación producida en la presión inspiratoria (13).

Los parámetros determinados mediante esta maniobra son la presión de oclusión en boca a los 100 msec del inicio de la inspiración ocluida ( $P_{0,1}$ ) (13,89,93,116) y el máximo cambio de la presión en boca durante el inicio de la inspiración ocluida, en los primeros dos segundos ( $dP/dt$ ) (5,13,89,93,117). Tanto la  $P_{0,1}$  como la relación  $dP/dt$  deben ser calculados como la media de seis maniobras de oclusión (116).

Para realizar correctamente la técnica de oclusión es imprescindible tener en cuenta algunas recomendaciones. Resulta esencial ocluir la válvula cuando el flujo espiratorio ya ha cesado y antes de que comience el flujo inspiratorio (118). Esto se consigue fácilmente si se separa la vía inspiratoria de la espiratoria (118). Es necesario que el sujeto no perciba cuándo se va a ocluir la vía inspiratoria (5,118). Para ello, se utilizan válvulas silenciosas, la maniobra de oclusión se realiza fuera de la vista del paciente y se efectúa a intervalos aleatorios (5). Por último, se recomienda que si el registro de presiones se realiza de modo manual, la velocidad mínima del papel ha de ser de 25 mm/seg (5). Cuando el registro está informatizado, debe ser posible controlar

visualmente la morfología de la onda de presión y tener la posibilidad de modificar el punto de medida (5).

Con mucha diferencia, el parámetro más utilizado como medida de la presión de oclusión en boca es la  $P_{0,1}$  (89). Refleja la fuerza muscular inspiratoria medida en condiciones isométricas y a nivel de FRC, por oclusión de la vía aérea en espiración y bajo un estímulo neurológico similar a la inspiración no ocluída (89,119). Dado que cuando se realiza la determinación de la  $P_{0,1}$  no hay flujo y que el volumen pulmonar apenas cambia durante la oclusión, la presión generada no debería estar afectada por las propiedades mecánicas del aparato respiratorio ni por la relación fuerza-velocidad de los músculos (13), aunque no siempre es así.

Los factores que intervienen en la generación de la  $P_{0,1}$  podrían ser resumidos en la siguiente secuencia: conducción del estímulo desde el sistema nervioso central a la fibra muscular; cambios metabólicos en la fibra muscular; acortamiento de las miofibrillas; y transmisión de la presión desde la pleura a la boca, a través de las estructuras alveolares y de las vías aéreas (120). Conviene tener en cuenta que la descompresión en la vía aérea es mínima, en torno al 4% (117). Además, se ha establecido que, entre la aplicación de una carga al sistema respiratorio y el reconocimiento y respuesta del sujeto, hay una demora de 0,15 segundos (89). Por todo ello, se considera que la  $P_{0,1}$  informa de tres procesos: el impulso nervioso, la transmisión neuromuscular y la contracción muscular (119).

Existen, no obstante, algunas dificultades que podrían limitar el valor de la  $P_{0,1}$  como medida del impulso inspiratorio central. En ciertas enfermedades, en las que el impulso inspiratorio está reducido, puede resultar difícil determinar el punto de inicio

de la inspiración (89). La morfología de la onda de presión también debe ser considerada, por que si la oscilación es cóncava hacia la parte superior, la  $P_{0,1}$  será menor que si el trazado es convexo (89). La enfermedad pulmonar obstructiva crónica y otros procesos originan un desequilibrio de presión en la vía aérea por las diferentes constantes de tiempo de las unidades pulmonares (121). En estos casos, la presión de oclusión en boca no es totalmente equiparable a la presión a nivel pleural (121).

La  $P_{0,1}$  puede ser modificada por cambios en la relación longitud-tensión de los músculos respiratorios (122). El aumento del volumen pulmonar produce un acortamiento del diafragma y de otros músculos inspiratorios, incrementando su radio de curvatura, por lo que, en función de la ley de Laplace, desarrollarán menos presión ante el mismo estímulo neural (89). En consecuencia, cuando la capacidad residual funcional aumenta, la  $P_{0,1}$  se reduce (118,119). Resulta manifiesto que la  $P_{0,1}$  depende, por tanto, de la fuerza de los músculos inspiratorios y del volumen pulmonar (123).

Otro aspecto controvertido radica en que la  $P_{0,1}$  pudiera ser parcialmente producida por la relajación de los músculos espiratorios; esta influencia, si existe, sería tan pequeña que carece de trascendencia (124).

En función de las limitaciones referidas, cualquier interpretación de la  $P_{0,1}$  debe realizarse con cautela, teniendo en cuenta las siguientes circunstancias: lesión de las fibras nerviosas, alteración de las uniones neuromusculares, alteración de las fibras musculares (miopatía, trastornos electrolíticos, gases en sangre, flujo sanguíneo muscular, fármacos o desnutrición), cambios en los volúmenes pulmonares, alteraciones en la forma de la caja torácica, modificaciones de la impedancia pulmonar o de las vías aéreas superiores, variaciones en la complianza de la caja torácica y existencia de

reflejos que modifiquen el impulso inspiratorio durante la oclusión (118).

Si se tienen en cuenta todos estos factores, la  $P_{0,1}$  resulta un parámetro de gran utilidad clínica para la determinación del impulso inspiratorio central.

Aunque la presión de oclusión en boca es muy poco reproducible en los primeros 10-20 mseg. por problemas de transmisión de la presión, y a partir de los 250 mseg. por el esfuerzo consciente, la  $P_{0,1}$  muestra una elevada reproducibilidad (116,117,119,125,126). En cuanto a su variabilidad existen resultados discordantes. Según Burki et al. (127) el coeficiente de variabilidad de la  $P_{0,1}$  es del 50,6%, mientras que según Martín Escribano (119) es del 12,9% en sujetos sanos y del 14,7% en pacientes con limitación crónica al flujo aéreo.

Los valores normales de la  $P_{0,1}$  difieren en función de las distintas series publicadas, algunas de ellas con un escaso número de pacientes. Burki et al. (127) establecen una media de 1,27 cmH<sub>2</sub>O y Martín Escribano (119) de 1,265 cmH<sub>2</sub>O. Otros autores (128-130) hallan valores medios de  $P_{0,1}$  comprendidas entre 0,95 y 1,66 cmH<sub>2</sub>O.

A partir de la  $P_{0,1}$  es posible determinar la impedancia inspiratoria efectiva, que es el cociente entre la  $P_{0,1}$  y el flujo inspiratorio medio (89). La impedancia inspiratoria efectiva ( $P_{0,1}/V_T/T_i$ ) representa toda la limitación mecánica que el aparato respiratorio opone a la ventilación (131).

En lugar de la  $P_{0,1}$ , se ha propuesto utilizar el registro electromiográfico del diafragma como medida del impulso neural (132,133). Para ello se requiere la colocación de electrodos a lo largo del esófago, a nivel del diafragma. Este procedimiento presenta varios inconvenientes, ya que requiere un alto grado de experiencia, necesita una compleja calibración, exige gran colaboración del sujeto

estudiado, es muy costoso y resulta invasivo (5). Por todo ello, su uso en el estudio clínico del control de la respiración no se ha generalizado.

### **3.- RESPUESTA AL DIOXIDO DE CARBONO.**

El dióxido de carbono estimula los quimiorreceptores centrales, aumentando la ventilación y el impulso neural (13). El método ideal para valorar el funcionamiento de los quimiorreceptores centrales, consistiría en expresar las variaciones de la ventilación o de la  $P_{0,1}$  en función de la concentración de hidrogeniones en el interior de las células del tronco del encéfalo (13). Sin embargo, no es posible realizar esta determinación en condiciones clínicas. La mejor aproximación disponible para el estudio de los quimiorreceptores centrales es el estímulo por inhalación de  $CO_2$  (13).

Existen dos procedimientos de estimulación con  $CO_2$  que describiremos a continuación: estimulación hipercápnica en estado estable (5,134,135) y estimulación hipercápnica hiperóxica progresiva (5).

a) Estimulación hipercápnica en estado estable. Para realizar este procedimiento se requiere una boquilla, una válvula de doble vía y un reservorio en la rama inspiratoria, que se rellena continuamente con  $CO_2$  al 5-8% (5). La respuesta ventilatoria se mide intercalando un neumotacógrafo en la rama inspiratoria y la respuesta de la  $P_{0,1}$  mediante una válvula de oclusión, también añadida a la rama inspiratoria (5).

El sujeto debe respirar a través de la boquilla, con lo que inhalará durante toda la prueba una concentración de  $CO_2$  constante. Es necesario esperar a que se alcance

un estado estable de  $\text{CO}_2$  antes de realizar las determinaciones. El tiempo requerido para lograr el estado estable es muy variable. Algunos pacientes lo hacen en cinco minutos (22), mientras que otros requieren hasta 25 minutos (110), con lo que la prueba suele ser muy larga.

Una vez alcanzado el estado estable, se procede a la determinación de la ventilación, del patrón respiratorio y de la presión de oclusión, como se ha descrito anteriormente (5). También se debe registrar la concentración de  $\text{CO}_2$  al final de la espiración ( $\text{CO}_2$  "end-tidal" o  $P_{\text{ET}}\text{CO}_2$ ) (5). La respuesta al  $\text{CO}_2$  se expresa como los cambios de la ventilación, del patrón respiratorio o de la  $P_{0,1}$  en función de la  $P_{\text{ET}}\text{CO}_2$  (5).

Una variación de la estimulación en estado estable es el procedimiento escalonado. Consiste en hacer inspirar concentraciones progresivas de  $\text{CO}_2$  en intervalos de, al menos, diez minutos (5). Su principal inconveniente radica en el solapamiento de los escalones porque, después de la estimulación con  $\text{CO}_2$ , la ventilación continúa aumentando durante horas e, incluso, días (134,136). Sería necesario alargar mucho cada etapa para que ya no existiese estimulación por la anterior concentración de  $\text{CO}_2$  inspirada.

**b) Estimulación hipercápnica hiperóxica progresiva.** Fue descrita inicialmente por Read (6). Se basa en el rápido equilibrio entre el  $\text{CO}_2$  inspirado y la presión venosa mixta de  $\text{CO}_2$ , por lo que existirá un gran paralelismo entre la  $P_{\text{ET}}\text{CO}_2$  y la presión parcial de  $\text{CO}_2$  en el líquido cefalorraquídeo (119).

La prueba consiste en hacer respirar al paciente a través de una boquilla

conectada a un circuito cerrado, en el que se intercala una bolsa de 5-6 litros con un gas compuesto por 7% de CO<sub>2</sub> y 93% de oxígeno (5). Se opta por una concentración inicial de CO<sub>2</sub> del 7% por ser similar al nivel venoso mixto, ya que de este modo el gradiente de CO<sub>2</sub> entre la sangre y el líquido extracelular que baña los quimiorreceptores centrales será el menor posible (134). La hiperoxia consigue inactivar a los quimiorreceptores periféricos, de modo que en este procedimiento sólo se valora la respuesta de los receptores químicos centrales (134).

Mientras el paciente reinhala el gas contenido en el circuito cerrado, se realiza un registro simultáneo de flujo y volumen, continuo o a intervalos de 15-30 segundos (5). Se determina la P<sub>0,1</sub> a intervalos de aproximadamente 15 segundos (5). También, se realiza un análisis continuo de gases en boca (P<sub>ET</sub>CO<sub>2</sub> y P<sub>ET</sub>O<sub>2</sub>) (5).

La prueba se finaliza cuando la P<sub>ET</sub>CO<sub>2</sub> alcanza 60-65 mmHg (5) o cuando ha aumentado 5-20 mmHg desde el nivel basal (134). Se recomienda que el volumen total del sistema de reinhalación no sea superior a 6-7 litros porque, en dicho caso, el incremento del CO<sub>2</sub> sería muy lento (5). Además, se debe verificar que se produce un aumento progresivo de la P<sub>ET</sub>CO<sub>2</sub>. Si esto no fuese así, habría que buscar posibles fugas en el sistema (5).

Para el análisis de resultados es necesario expresar la ventilación (V<sub>E</sub>) o la P<sub>0,1</sub> en función de la P<sub>ET</sub>CO<sub>2</sub>, y establecer la ecuación de regresión entre ambos parámetros (Fig. 5).

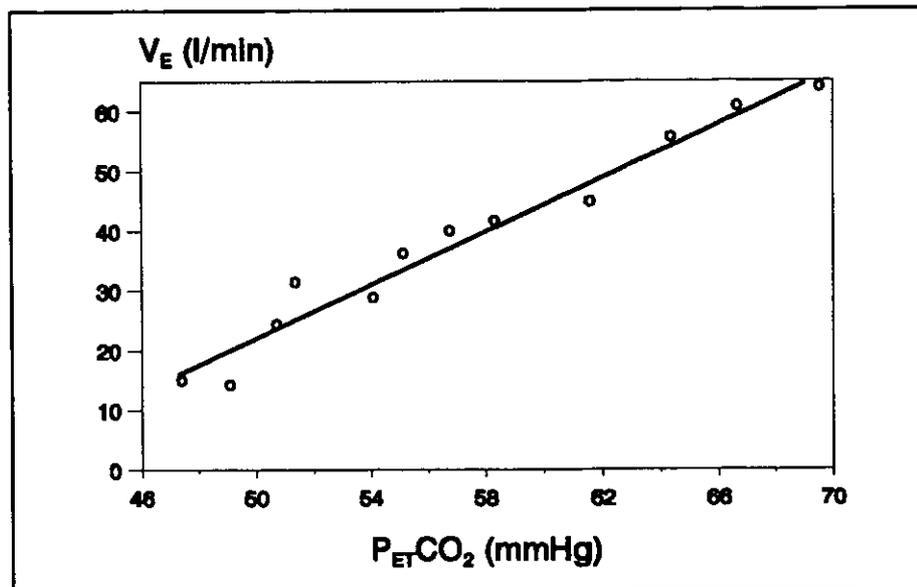


Figura 5.- Respuesta ventilatoria típica a la hipercapnia hiperóxica progresiva. Tomado de Burki (5).

Aunque Folgering et al. (137) propusieron un modelo de regresión exponencial, el más empleado es la regresión lineal (5). En el caso de la ventilación, la recta de regresión estaría determinada por la siguiente ecuación:

$$V_E = S (P_{ET}CO_2 - B)$$

La pendiente de la recta (S) representa la sensibilidad de los quimiorreceptores centrales. La ordenada en el origen (B) informa sobre el umbral de respuesta de los receptores (123).

La estimulación hipercápica hiperóxica progresiva resulta una técnica sencilla y rápida, segura y sin efectos adversos a largo plazo (5). La respuesta ventilatoria es similar en las dos técnicas de estimulación con  $CO_2$ , aunque la curva de  $V_E$  en la reinhalación se desplazada cinco mmHg a la derecha (22) debido al menor gradiente de

CO<sub>2</sub> entre sangre arterial y el quimiorreceptor durante la reinhalación (123).

La respuesta hipercápnic hiperóxica progresiva puede plantear diversos problemas, que conviene tener en cuenta para realizar una correcta interpretación:

- Las alteraciones en el intercambio gaseoso pueden reducir la P<sub>ET</sub>CO<sub>2</sub> (134).
- Un aumento de la impedancia pulmonar puede hacer infravalorar la respuesta ventilatoria (134), aunque esto no sucedería si se considera la P<sub>0,1</sub>.
- Se desconoce la correlación entre la P<sub>ET</sub>CO<sub>2</sub> y la concentración intracelular de hidrogeniones en los quimiorreceptores centrales (119).
- La respuesta al CO<sub>2</sub> presenta una gran variabilidad individual (6,116,117,119,127,138).
- Mientras se realiza la determinación de la respuesta al CO<sub>2</sub>, pueden existir cambios internos o externos que modifiquen la respuesta. Estos son menos importantes en la reinhalación que en estado estable (139).
- La respuesta ventilatoria al CO<sub>2</sub> no siempre es lineal, sobre todo, en la fase inicial, con menor concentración de CO<sub>2</sub> (139).
- El flujo sanguíneo cerebral puede modificar la respuesta. Se ha descrito que el incremento del flujo se acompaña de un descenso en la concentración de CO<sub>2</sub> en el líquido cefalorraquídeo (139).

A pesar de todas estas consideraciones, la estimulación con CO<sub>2</sub> es un procedimiento de gran utilidad clínica. La respuesta al CO<sub>2</sub> se modifica por diversas circunstancias, tales como la edad (140,141) o el ejercicio (142). Sin embargo, no varía con la posición corporal (143). También está influida por la personalidad o factores genéticos (144).

#### **4.- RESPUESTA A LA HIPOXIA.**

La base teórica de este procedimiento consiste en que, al respirar una baja concentración de oxígeno, se reduce la  $PaO_2$  en la sangre que irriga los cuerpos carotídeos. En consecuencia, aumenta la frecuencia de impulsos por el nervio sinusal y, tras el adecuado procesamiento neural, aumenta la ventilación minuto (13).

Los tres métodos más empleados para el estudio clínico de la respuesta a la hipoxia son el test hiperóxico de respiración única (145), el test hipóxico en estado estable (146) y el test hipóxico isocápnico progresivo (7).

a) **Estimulación hiperóxica de respiración única.** Consiste en una sola inspiración de oxígeno al 100% registrando, posteriormente y de modo continuo, la ventilación (5). El resultado se expresa como el máximo cambio producido en la ventilación o como la relación entre la  $V_E$  y la saturación arterial de oxígeno ( $SaO_2$ ) (145).

Su principal inconveniente radica en que el grado de estímulo dependerá del volumen corriente y de la rapidez de la respiración hiperóxica, de la presión alveolar de oxígeno inicial y de la distribución de la ventilación (5). Por esta circunstancia, su uso está muy restringido.

b) **Estimulación hipóxica en estado estable.** Se realiza de modo similar a la ya descrita estimulación con  $CO_2$  en estado estable (5). El sujeto inhala una concentración constante de oxígeno al 10-13% y, al mismo tiempo, se registra la ventilación, la  $P_{O,1}$  y la  $SaO_2$  (146). Habitualmente se tarda en alcanzar el estado estable

cinco minutos, tras los cuales se puede expresar la respuesta en forma de los cocientes  $V_E/SaO_2$  ó  $P_{0,1}/SaO_2$  (5).

El problema más importante de la estimulación hipóxica en estado estable es el mantenimiento de la isocapnia. Si la mezcla de gas inspirado no tuviera  $CO_2$ , la  $PaCO_2$  cambiaría en función de la respuesta ventilatoria, por lo que la enorme variabilidad inter e intraindividual no haría reproducible la prueba (5). Para evitar este problema, se añade  $CO_2$  al gas inspirado de modo que la  $P_{ET}CO_2$  se mantenga constante (5).

**c) Estimulación hipóxica isocápnica progresiva.** Es el método más utilizado. Descrito inicialmente por Rebuck y Campbell (7), es similar al estímulo hipercápnico hiperóxico progresivo, con dos modificaciones: El gas con el que se rellena el circuito y que el paciente re inhala es aire ambiente. Además, para mantener estable el  $CO_2$ , se intercala en el circuito un absorbedor de  $CO_2$ . Es imprescindible verificar que la  $P_{ET}CO_2$  se mantiene constante durante todo el procedimiento, por lo que, si la prueba se prolonga, se necesita añadir  $CO_2$  (5).

De igual modo, se registra simultáneamente la  $V_E$  y la  $P_{0,1}$ . Los cambios en estos parámetros se representan con respecto al descenso de la  $SaO_2$  (5). Se recurre a la  $SaO_2$ , en lugar de la  $PaO_2$ , por ser su determinación menos invasiva y porque su respuesta es lineal (13). Se considera criterio de parada de la prueba un descenso de la  $SaO_2$  por debajo del 80% (5).

El resultado se expresa como la pendiente de la recta de regresión lineal de la  $V_E$  o de la  $P_{0,1}$  con respecto a la  $SaO_2$  (Fig. 6). La pendiente de la recta representa la sensibilidad de los quimiorreceptores periféricos.

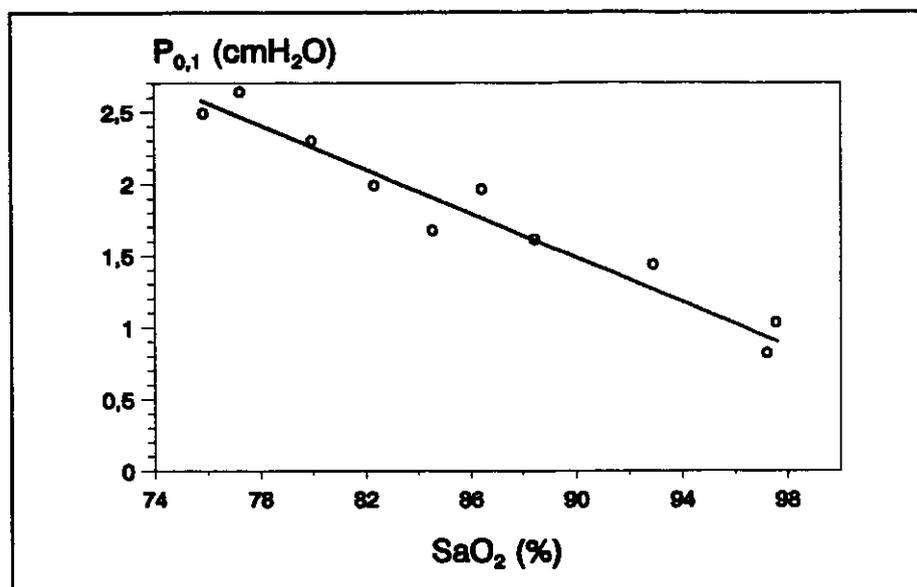


Figura 6.- Respuesta típica de la  $P_{0,1}$  a la hipoxia isocápnic progresiva. Tomado de Burki (5).

La respuesta a la hipoxia manifiesta una gran variabilidad individual (7,13,127,138) ya que está influida por el equilibrio ácido-base, por el ejercicio, por los niveles de catecolaminas circulantes, por la temperatura, por el metabolismo basal e, incluso, por mecanismos inconscientes de respuesta condicionada (147).

## **B. CONTROL DE LA RESPIRACION EN DIVERSAS SITUACIONES FISIOLÓGICAS Y PATOLÓGICAS.**

### **1.- Envejecimiento.**

La edad parece inducir un conjunto de cambios en el sistema que regula la respiración. Mientras que Tobin et al. (109) no encuentran diferencias en el patrón respiratorio en función de la edad, Martín Escribano (93) describe una reducción del tiempo inspiratorio, con un aumento de la frecuencia y del flujo inspiratorio medio.

La sensibilidad de los quimiorreceptores centrales y periféricos se reduce con la edad (130,131,148-150).

### **2.- Tabaquismo.**

Chadha et al. (151) describieron que el patrón respiratorio de los fumadores se caracterizaba por un mayor  $V_T$ , con menores  $T_i$  y  $T_i/T_{tot}$  y, por tanto, un flujo inspiratorio medio elevado. Tobin et al. (152) obtuvieron resultados similares. Pero debe tenerse en cuenta que estas series incluyen a fumadores muy importantes con enfermedad de la pequeña vía. De hecho, al analizar sujetos jóvenes, con pocos años de hábito tabáquico, no se detectan cambios en el patrón respiratorio (153,154). El impulso inspiratorio central, medido mediante la  $P_{0,1}$ , no parece estar alterado por el tabaco (119,155,156).

En cuanto al control químico de la respiración, los resultados son contradictorios. Kawakami et al. (157) describen un aumento de la respuesta ventilatoria a la hipoxia, mientras que la respuesta ventilatoria ante la hipercapnia no se modifica. Por el

contrario, Chadha et al. (151) señalan que los fumadores tienen una sensibilidad al  $\text{CO}_2$  reducida.

### **3.- Enfermedad pulmonar obstructiva crónica.**

Diversos autores (152,158-161) han analizado las modificaciones que la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) induce sobre el sistema de control respiratorio.

Estos enfermos presentan un patrón respiratorio característico, con menor tiempo inspiratorio y reducida relación  $T_i/T_{tot}$  (89,93,152,161). El flujo inspiratorio medio se encuentra elevado para unos autores (89,93,152), mientras que para otros está reducido (161). La causa de retención de  $\text{CO}_2$  es atribuída a un menor volumen corriente (162,163), a una relación ventilación/perfusión desigual (164) o a diferente sensibilidad familiar al  $\text{CO}_2$  (165).

Cuando la EPOC se acompaña de insuficiencia respiratoria aguda, la respuesta ventilatoria y de la  $P_{0,1}$  a la hipercapnia está disminuída (161).

### **4.- Asma bronquial.**

En los asmáticos asintomáticos no existen alteraciones en el control de la ventilación (152). Por el contrario, los pacientes con sintomatología presentan incrementados el volumen corriente y el flujo inspiratorio medio, con similar frecuencia respiratoria (152). La  $P_{0,1}$  se encuentra elevada, al igual que la sensibilidad a la hipercapnia y a la hipoxia (166).

Muchos estudios han revisado el comportamiento del patrón respiratorio y de la

$P_{0,1}$  en las pruebas de provocación bronquial inespecífica con histamina o metacolina (167-174). El hallazgo más característico es el aumento del impulso inspiratorio central en el momento de obstrucción aguda (167,170).

#### 5.- Fármacos y drogas.

Aunque a las **teofilinas** se les ha atribuido un efecto estimulante de la respiración, no se ha demostrado que su administración, a dosis terapéuticas, incremente la ventilación ni la  $P_{0,1}$  en pacientes con EPOC (175). En voluntarios sanos, no ha conseguido aumentar la respuesta ventilatoria a la hipercapnia o a la hipoxia (176).

El consumo agudo de **mariguana** fumada, tampoco incrementa la respuesta ventilatoria ni de la  $P_{0,1}$  a la hipercapnia ni a la hipoxia (177).

También se ha analizado el efecto de la **almitrina** sobre el centro respiratorio y se ha demostrado que alarga los tiempos inspiratorio y espiratorio (178,179).

La administración de **doxapram**, otro supuesto estimulante respiratorio, a pacientes con EPOC tampoco ha logrado modificar su reducida sensibilidad al  $CO_2$  (180). Sin embargo, la **cafeína** sí es un eficaz estimulante del control químico de la respiración, aumentando la respuesta ventilatoria a la hipercapnia y a la hipoxia (181).

También se ha estudiado el efecto de **anestésicos** sobre la regulación de la respiración. En el caso del **halotano**, se ha demostrado que la  $P_{0,1}$  se incrementa para tratar de compensar el aumento de las cargas mecánicas que origina su administración y mantener una ventilación constante (182).

#### **6.- Enfermedad pulmonar intersticial.**

En la fibrosis pulmonar idiopática, el volumen corriente suele estar reducido (183,184) y la frecuencia respiratoria incrementada (89,152,183). El flujo inspiratorio medio aumenta, mientras que la relación  $T_i/T_{tot}$  no cambia (89,152,184). El impulso inspiratorio central también está elevado (89,184), al igual que la sensibilidad al  $CO_2$  (184).

La sarcoidosis y la artritis reumatoide, con afectación pulmonar, producen similares alteraciones sobre la regulación de la respiración (185,186).

#### **7.- Enfermedades neuromusculares.**

Una respiración más rápida y superficial es el hallazgo más característico en la mayoría de las enfermedades neuromusculares, sobre todo, de la miastenia gravis (98,187,188). El impulso inspiratorio central también se eleva, mientras que la respuesta a la hipercapnia suele ser inferior a la de sujetos sanos (188,189).

Recientemente, hemos descrito que, ante la debilidad muscular, la respuesta inicial del sistema de control de la respiración es aumentar el impulso inspiratorio central y, cuando este mecanismo se agota, se modifica el patrón respiratorio (98).

#### **8.- Obesidad.**

Ante la carga mecánica que supone la obesidad, el centro respiratorio responde aumentando el impulso inspiratorio central (13,190). Sólo en casos extremos se afecta el patrón respiratorio, con reducción del tiempo inspiratorio y del volumen corriente (13).

**9.- Síndrome de apnea del sueño.**

Una alteración en el mecanismo del control de la respiración podría ser responsable del mantenimiento de las apneas nocturnas. Por ello, en los últimos años se han generado gran cantidad de estudios sobre este tema (191-199). En definitiva parece que en el síndrome de apnea del sueño (SAS) existe una menor sensibilidad al CO<sub>2</sub>, aunque no se ha podido establecer si es debida a la hipersomnolencia, a la hipoxemia o a un defecto primario (198).

**10.- Síndrome de la muerte súbita del lactante.**

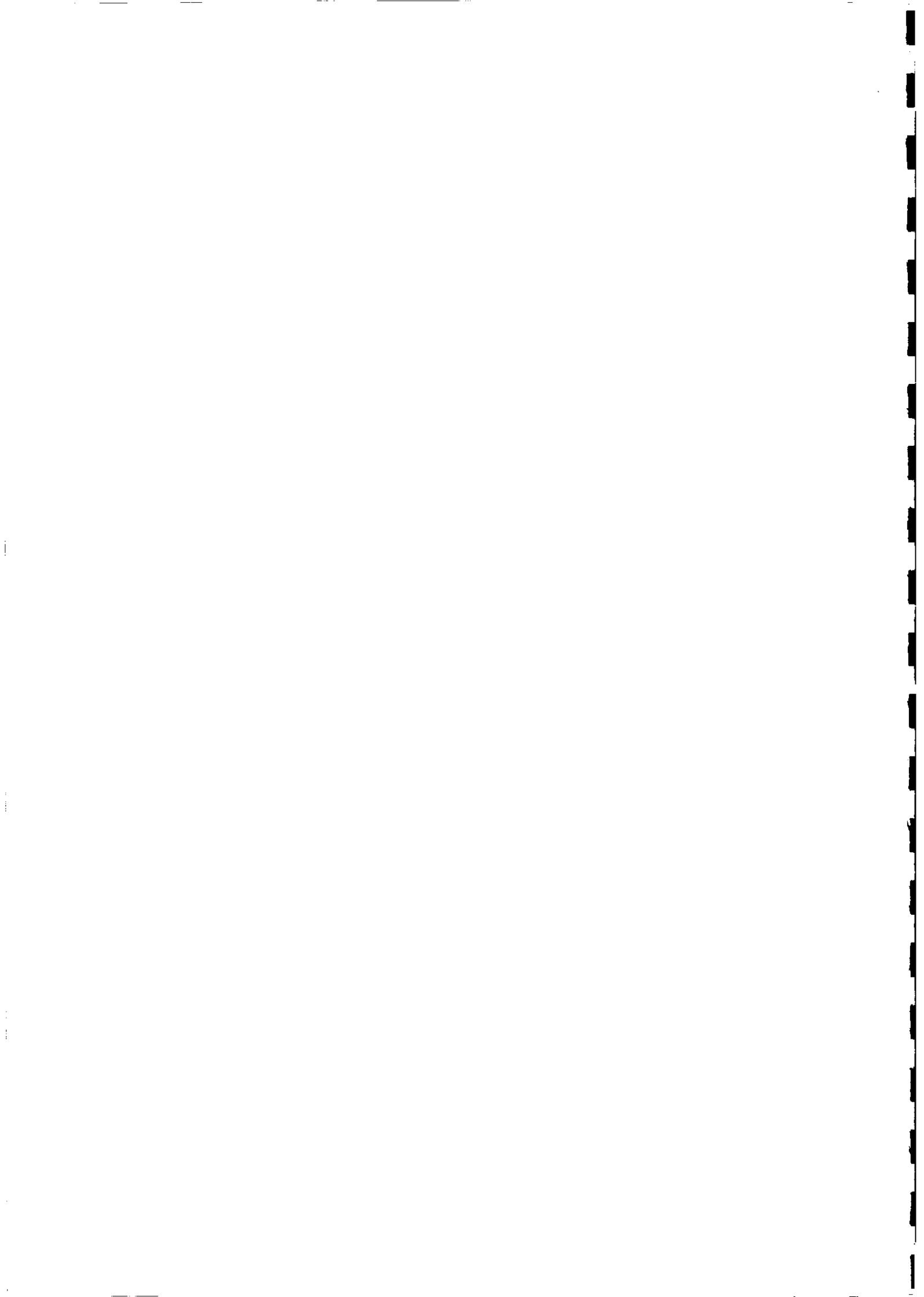
Pese a que la respuesta a la hipoxemia y a la hipercapnia está intacta en el síndrome de hipoventilación central congénito (200), se ha sugerido que la muerte súbita del recién nacido puede ser debida a un defecto en el control de la respiración durante el sueño (110). En este sentido, una respuesta inadecuada al CO<sub>2</sub> podría considerarse como un factor de riesgo (201).

**11.- Transplante pulmonar.**

La respuesta ventilatoria del pulmón transplantado constituye un interesante modelo de estudio por la denervación del órgano injertado. Se ha descrito una menor respuesta a la hipercapnia (202,203), sin modificación de la respuesta a la hipoxia (203). El patrón respiratorio se caracteriza por un menor tiempo inspiratorio, aunque el volumen corriente y el flujo inspiratorio medio no se alteran después del transplante (203).

**12.- Otras enfermedades.**

La insuficiencia cardíaca congestiva ocasiona un aumento de la frecuencia respiratoria y del impulso inspiratorio central (204). En la diabetes mellitus, tanto con neuropatía autónoma como sin ella, se aprecia una menor respuesta ventilatoria a la hipercapnia y a la hipoxemia (205). El hipotiroidismo también modifica el control químico de la respiración, reduciendo la sensibilidad al CO<sub>2</sub> (206).



### **3.- FISIOLOGIA RESPIRATORIA EN EL EMBARAZO.**

El embarazo es uno de los ejemplos más complejos de adaptación fisiológica. Durante el mismo, se producen en la gestante una serie de cambios encaminados a facilitar el intercambio materno-fetal (207). A continuación revisamos las principales alteraciones morfológicas y hormonales que se desarrollan en la gravidez y que repercuten en la respiración, así como los cambios de la función pulmonar propiamente dicha.

#### **A. CAMBIOS MORFOLOGICOS.**

##### **1.- Tracto respiratorio superior.**

La mucosa de la vía aérea se hace más hiperémica a lo largo del embarazo, presentando hipersecreción y edema (208,209). Estas alteraciones, que son más acusadas en el tercer trimestre, producen obstrucción nasal, epistaxis, salvas de estornudos y cambios de la voz (208). Además, en la gestante también es frecuente la poliposis de la mucosa nasal y de los senos paranasales (209). La coexistencia de atopia, infecciones de vías respiratorias altas y toxemia potencian la hiperemia mucosa (209).

El mecanismo de estos cambios en las mucosas está mediado por la secrección de estrógenos. El incremento de estradiol sérico supone un aumento del contenido tisular de ácido hialurónico, que potencia la hidratación tisular, favorece la congestión capilar y la hiperplasia e hipersecrección de las glándulas mucosas (209).

## **2.- Músculos respiratorios y caja torácica.**

El aumento del tamaño uterino produce una elevación diafragmática de aproximadamente cuatro centímetros (1,209). Su desplazamiento supone una mayor excursión diafragmática, pero no origina un deterioro de su función ni de la capacidad de los músculos torácicos (209). Sin embargo, disminuye el tono y la actividad de los músculos abdominales (209), por lo que la respiración de la embarazada es principalmente diafragmática.

La caja torácica también experimenta importantes cambios en la gestación. El ascenso del diafragma aumenta los diámetros antero-posterior y transversal del tórax en torno a dos centímetros (1,210). El ángulo subcostal se hace más obtuso, pasando de un valor medio de  $68,5^\circ$  a  $103,5^\circ$  (209). Esta alteración no está en relación con el crecimiento uterino, sino con la relajación de las uniones ligamentosas costales producida por los estrógenos (1,209). Como consecuencia de los cambios anteriores, la circunferencia del tórax se expande entre cinco y siete centímetros (209).

Todas las alteraciones producidas en la configuración de la caja torácica vuelven a la normalidad después del parto, excepto el ángulo subcostal, que todavía permanece elevado a las 24 semanas del parto (10). Resulta interesante considerar la similitud entre las modificaciones desarrolladas durante la gravidez y las que origina el neumoperitoneo, que también ocasiona una presión intratorácica menos negativa y disminuye el volumen residual, sin afectar al diafragma ni a los músculos torácicos (1).

En relación con las alteraciones de la caja torácica, los pulmones reducen su diámetro sagital e incrementan el transversal (209) y el ápex cardíaco se desplaza hacia arriba y a la izquierda (211).

La mujer gestante puede experimentar cambios en otras estructuras torácicas, como rectificación del borde cardíaco izquierdo, prominencia de la vascularización pulmonar y dilatación de la aurícula derecha. Sin embargo, estas últimas alteraciones no siempre pueden ser atribuidas a un embarazo normal (211).

### **3.- Sistema cardiovascular.**

La adaptación más característica es el aumento del volumen sanguíneo total en un 35%, que provoca hemodilución, con reducción de los hematíes, hemoglobina, hematocrito y proteínas séricas (209).

Se han formulado dos teorías para explicar este fenómeno. Inicialmente, se atribuía a un exceso primario de mineralocorticoides, que favorecía la retención de agua y el incremento del volumen sanguíneo (1). Una segunda hipótesis, atribuye la retención de agua y sodio a la vasodilatación desencadenada por la progesterona, los estrógenos y las prostaglandinas (Pg), sobre todo  $PgE_2$  y  $PgI_2$  (209). En la actualidad, se considera más verosímil la última teoría, puesto que la vasodilatación periférica precede al incremento del volumen sanguíneo (212) y porque la tensión arterial diastólica suele estar disminuida en la mujer grávida (213).

La gestación determina, de igual modo, un aumento del agua extracelular de uno a dos litros que, junto a la compresión de la vena cava inferior por el útero, es responsable de los edemas periféricos que se observan en el 50-80% de las embarazadas normales (214).

## **B. ALTERACIONES HORMONALES.**

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

### **1.- Progesterona.**

Sus fuentes principales son el cuerpo lúteo en la fase inicial de la gestación y, a partir del tercer mes, la placenta (215). Su secreción sigue el modelo general de todas las glándulas endocrinas productoras de esteroides (215,216). Es sintetizada a partir del acetato, vía colesterol, tras la conversión de éste último en pregnenolona (216).

Los principales metabolitos de la progesterona son el pregnandirol y la pregnenolona, que son catabolizados en el hígado y excretados por la orina o la bilis (1,216).

Durante el embarazo tiene lugar un incremento progresivo de la concentración sérica de progesterona, más lento en el primer trimestre, que alcanza su valor máximo a término (217). Se han descrito niveles plasmáticos medios de 25 ng/ml a las seis semanas de gestación y de 150 ng/ml a las 37 semanas (1). La producción diaria de progesterona al final del embarazo es diez veces mayor que en la mitad del ciclo ovárico (218). Puesto que su vida media es corta, su concentración sérica comienza a reducirse en la hora siguiente al alumbramiento (217). A la 84 horas del parto, se registran valores similares a los del ciclo menstrual (1-8 ng/ml) (217).

La principal función de la progesterona es su influencia en la reproducción y en el mantenimiento de la gestación. Favorece la aparición de las células deciduales en el

endometrio e incrementa las secreciones en la trompa de Falopio y en el útero, que desempeñan un importante papel en la nutrición del embrión (218). Reduce la actividad muscular del útero grávido, para evitar el aborto espontáneo, y prepara a las mamas para la lactancia, al estimular el desarrollo de lobulillos y alveolos (218). Además, los progestágenos producen un leve incremento del catabolismo proteico (218), aumentan la temperatura corporal (216) y antagonizan a la aldosterona, favoreciendo las pérdidas de sodio, cloro y agua (216).

Desde hace años se ha relacionado la progesterona con la hiperventilación (1,207,209,216). Se ha comprobado que la presión alveolar de dióxido de carbono ( $PACO_2$ ) se reduce en la fase lútea del ciclo menstrual y que esta oscilación desaparece con la menopausia (207). En un estudio realizado con cinco hombres y una mujer postmenopáusicas, se ha observado que a las 24 horas de la administración de progesterona se reduce en cuatro mmHg la  $PACO_2$  (207). Lyons y Antonio (219) demostraron que, en sujetos normales, tiene lugar un descenso de la  $PACO_2$  a las tres horas de aplicar progestágenos.

Los mecanismos a través de los cuales la progesterona desencadena hiperventilación todavía son objeto de controversia. Se ha propuesto que vendría condicionada por un aumento de la temperatura corporal, pero la administración de pirógenos modifica muy poco la  $PACO_2$  (207). También se ha sugerido que la hiperventilación podría estar causada por incremento del catabolismo, pero existe una discordancia entre ventilación minuto y consumo de oxígeno (207). Por último, se ha considerado que la progesterona podría actuar sobre el mecanismo de regulación respiratoria, ya sea estimulando o modificando su sensibilidad, aunque no se ha logrado

definir este mecanismo de un modo preciso (1,209). A este aspecto nos referiremos en secciones posteriores.

## 2.- Estrógenos.

El cuerpo lúteo y, sobre todo, las células trofoblásticas sincitiales de la placenta son las principales estructuras relacionadas con la secreción de estrógenos durante el embarazo (218). El estradiol es el estrógeno más importante (216), si bien en la gestación también aumenta la concentración sérica de estriol, cuya potencia estrogénica es menor (218). La placenta no produce directamente estradiol ni estriol, sino que lo hace a partir de la deshidroepiandrosterona (DHEA), secretada por las suprarrenales fetales (218).

En el hígado, el estradiol es metabolizado a estrona y el estriol conjugado a formas sulfato o glucuronato, que son excretadas por la bilis y la orina (216).

A lo largo del embarazo, se observa un incremento progresivo de la concentración sérica de estradiol. Su producción diaria al final del embarazo es 300 veces mayor que en la mitad del ciclo ovárico (218).

El desarrollo y mantenimiento de los órganos sexuales es la acción más importante de los estrógenos (216). También intervienen sobre el esqueleto, aumentando la actividad osteoblástica, favoreciendo la soldadura de la epífisis con la diáfisis de los huesos largos e incrementando la retención de calcio y fósforo (216,218). Potencian la síntesis proteica, el depósito de grasas y la retención de sodio, cloro y agua (216,218). Durante el embarazo, inducen el crecimiento del útero, del tejido glandular mamario y de los genitales externos femeninos (216), producen relajación ligamentosa (216) y

favorecen el crecimiento embrionario (215). A nivel respiratorio, favorecen la hiperventilación, probablemente actuando de modo sinérgico con la progesterona (1).

### 3.- Otras sustancias.

La concentración de prostaglandinas se eleva a lo largo del embarazo. La  $PgF_{2\alpha}$  ha sido relacionada con el desarrollo de broncoconstricción y las  $PgE_1$  y  $PgE_2$  con la broncodilatación (2,220,221).

Otras sustancias involucradas son los nucleótidos cíclicos. La concentración sérica de adenosina-monofosfato cíclico (cAMP) alcanza dos picos, a las 14 y a las 34 semanas de gestación, y se relaciona con la broncodilatación (222,223). Los niveles plasmáticos de guanosina-monofosfato cíclica (cGMP) incrementan rápidamente en el primer trimestre, manteniéndose después estables (223). Al contrario que la cAMP, la cGMP se relaciona con el desarrollo de broncoconstricción (4,223).

La concentración de cortisol en plasma también aumenta a lo largo de la gestación (224), sobre todo por reducción de su aclaramiento (225). Sin embargo, parece que los corticosteroides sólo tendrían cierto efecto en mujeres con enfermedades pulmonares córtico-dependientes (209).

## C. FUNCION PULMONAR.

### 1.- MECANICA DE LA VENTILACION.

#### - Distensibilidad o complianza.

La distensibilidad pulmonar fue estudiada por Gee et al. (226) en diez embarazadas, mediante un balón esofágico. Observaron que no existían diferencias entre el tercer trimestre y dos meses después del parto (226). Este hecho resulta contradictorio, puesto que el incremento del volumen sanguíneo pulmonar y la congestión de las vías respiratorias característicos de la gestación, debería producir un leve descenso de la complianza pulmonar (227). Sin embargo, otros autores (10) confirman que la distensibilidad pulmonar no se modifica en el embarazo.

El desplazamiento del diafragma por el útero grávido da lugar a una menor distensibilidad de la caja torácica. Esto es evidente en el embarazo avanzado y es reversible después del parto (228). El descenso de la complianza de la caja torácica provoca, a su vez, una reducción de la distensibilidad total, como ha sido verificado por Ciappi et al. (229) y Sharp (230).

En definitiva, el embarazo se comporta de modo similar a otras situaciones de carga extratorácica, como la obesidad, la inmersión o el decúbito (227). La curva presión-volumen del sistema respiratorio se aplana en su porción inferior y se desplaza hacia la derecha en la superior (Fig. 7).

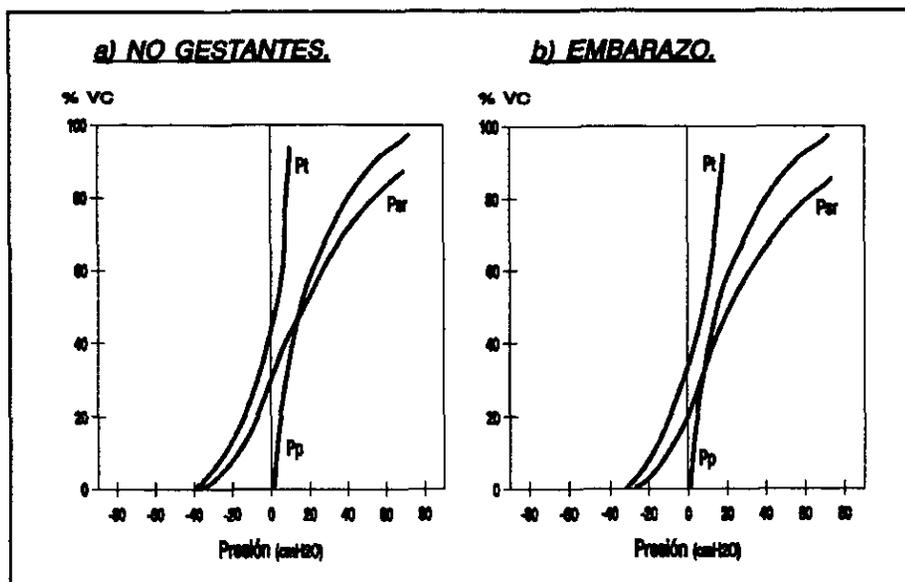


Figura 7.- Curvas volumen-presión de la caja torácica ( $P_t$ ), pulmones ( $P_p$ ) y sistema respiratorio total ( $P_{sr}$ ) durante el embarazo. Modificado de Le Merre y Préfaut (227).

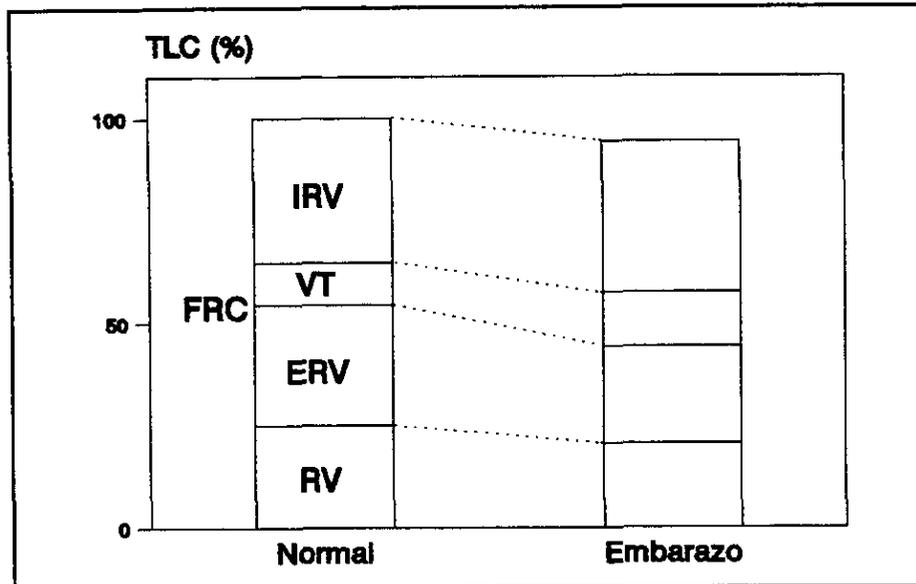
#### - Músculos respiratorios.

El embarazo no supone una modificación de la capacidad muscular diafragmática o torácica. No se han apreciado cambios en la presión transdiafragmática entre las 37 semanas de la gestación y varios meses después del parto (10). Gilroy et al. (231) comprobaron, en cinco mujeres, que la presión inspiratoria máxima (PIM) no cambia entre el tercer trimestre y un mes después del parto. A su vez, Contreras et al. (10) tampoco observaron diferencias en la PIM entre determinaciones longitudinales realizadas a lo largo del embarazo y a los seis meses del parto.

#### - Volúmenes pulmonares estáticos.

El desplazamiento hacia la derecha de la curva de la complianza torácica determina cambios en los volúmenes estáticos (Fig. 8), que han sido analizados en

varios estudios longitudinales (232-235).



**Figura 8.-** Comportamiento de los volúmenes pulmonares estáticos en el embarazo (227). Explicación en el texto.

Está perfectamente establecido que, a lo largo de la gestación, se produce un descenso del volumen de reserva espiratoria (ERV) entre el 8-40%, del volumen residual (RV) entre el 7-22% y de la capacidad residual funcional (FRC) entre el 9,5-25% (1,209,225,227,236). Este último parámetro representa el equilibrio entre las fuerzas de retracción elástica del pulmón, que tienden a colapsarlo, y las de la caja torácica, que inducen la distensión pulmonar (207). Los cambios mencionados son precoces, pero empiezan a resultar significativos a partir del quinto o sexto mes de gestación (232,234). Se producen por el desplazamiento cefálico del diafragma (1,209,227) y son potenciados por la obesidad y el decúbito supino (210,237).

El aumento del diámetro transversal de la caja torácica y la reducción de la fuerza

muscular abdominal, con conservación de la fuerza diafragmática y de la musculatura torácica, son responsables de un incremento de la capacidad inspiratoria (IC), que es la suma del volumen corriente ( $V_T$ ) y del volumen de reserva inspiratorio (IRV) (209). El incremento de la IC es más manifiesto en el segundo y tercer trimestre y puede suponer entre un 4-15% (225-226,235-236,238).

Como consecuencia del aumento de la IC, la capacidad vital (VC) y la capacidad pulmonar total (TLC) no se modifican (1,207,209) o se reducen levemente (227). A su vez, en el tercer trimestre se produce un descenso de la relación RV/TLC (207).

#### **- Volúmenes y flujos dinámicos.**

Diversos autores han estudiado el comportamiento de la curva flujo-volumen en el embarazo (239,240). En general, se considera que no existe variación gestacional de la capacidad vital forzada (FVC) (226,241), del flujo máximo espiratorio (PEF), de los flujos mesoespiratorios (MEF), del volumen espiratorio forzado en un segundo ( $FEV_1$ ) (235,236,238) y de la relación  $FEV_1/FVC$  (232-233,238-240). Sin embargo, algunos autores (235) describen un incremento de la FVC y otros (236) un leve descenso. No existen dudas, no obstante, en que cuando la embarazada se coloca en decúbito supino disminuye el  $FEV_1$  y el PEF (237).

La ventilación máxima voluntaria (VVM) se encuentra habitualmente reducida en la gestante, entre el 6-7% (236,238). Ello es debido a la disminución de la eficacia mecánica del tórax, por el desplazamiento del diafragma y el aumento del coste de oxígeno por unidad de trabajo realizada por los músculos respiratorios (236).

- **Resistencias.**

El comportamiento de la resistencia de la vía aérea (Raw) durante el embarazo no está bien definido. Algunos autores (239,240,242) observan que no se modifica con respecto a los valores posteriores al parto. Otros (3,243-245) han referido que está reducida y, por el contrario, también se ha descrito su aumento (246). Del mismo modo se ha referido que la conductancia de la vía aérea (Gaw) puede estar elevada (226) o no modificarse (240) en el embarazo normal.

La resistencia total del sistema respiratorio, que engloba a la Raw y a la resistencia tisular, se reduce en la gestación (243), probablemente por modificación del último sumando.

- **Distribución de la ventilación.**

A pesar de la hiperventilación fisiológica, las embarazadas presentan, en decúbito supino, una hipoxemia leve y un incremento del gradiente alveolo-arterial de oxígeno en 5-10 mmHg (218,247). La explicación a este fenómeno ha sido atribuida al cierre de la pequeña vía aérea (233-234,240,244,248).

El volumen de cierre (CV) no cambia o se incrementa levemente en el embarazo (227,233), por lo que la capacidad de cierre (CC) tampoco varía, o incluso aumenta un poco a partir de las 18 semanas (244). La reducción de la FRC sin modificación de la CC origina el cierre de las vías aéreas, que alcanza una elevada proporción en el último mes del embarazo y es más evidente en supino (248). Por tanto, se produce una alteración de la relación ventilación-perfusión que justifica la hipoxemia (1).

## **2.- DIFUSION ALVEOLO-CAPILAR.**

La capacidad de transferencia de monóxido de carbono (TLCO) no se modifica en el embarazo (209,225,227) o se reduce levemente en el primer trimestre para estabilizarse después (249). Se ha descrito que el factor de membrana se mantiene estable (227) o se reduce ligeramente (239). También se ha referido un incremento de la TLCO durante el ejercicio, proporcional a la carga del mismo (227).

## **3.- VENTILACION Y METABOLISMO BASAL.**

La ventilación minuto ( $V_E$ ) se incrementa considerablemente en la mujer embarazada (225,250). El ascenso de la  $V_E$  suele ser más manifiesto en la primera mitad de la gestación, ya que después aumenta la impedancia respiratoria por los cambios en la configuración del abdomen y de la pared torácica (10,232). Al final de la gestación, el aumento de la  $V_E$  puede cifrarse en un 20-65% (207,209,210,238,251). Existe una gran variabilidad en su comportamiento, probablemente debido a las distintas resistencias de los espirómetros utilizados para su medición (252).

El volumen corriente ( $V_T$ ) es el principal responsable del aumento de la  $V_E$ . La frecuencia respiratoria apenas se modifica en el embarazo (252), mientras que el  $V_T$  se incrementa en un 40% (209,227,253). Los mecanismos que intervienen en el ascenso del  $V_T$  son la elevación diafragmática, la modificación de los volúmenes pulmonares, la hipervolemia, la mayor necesidad de oxígeno y, sobre todo, la posible estimulación hormonal de los centros respiratorios (207,209).

Dado que durante la gestación no se modifican los espacios muertos anatómico ni fisiológico (209), la hiperventilación produce directamente un aumento de la

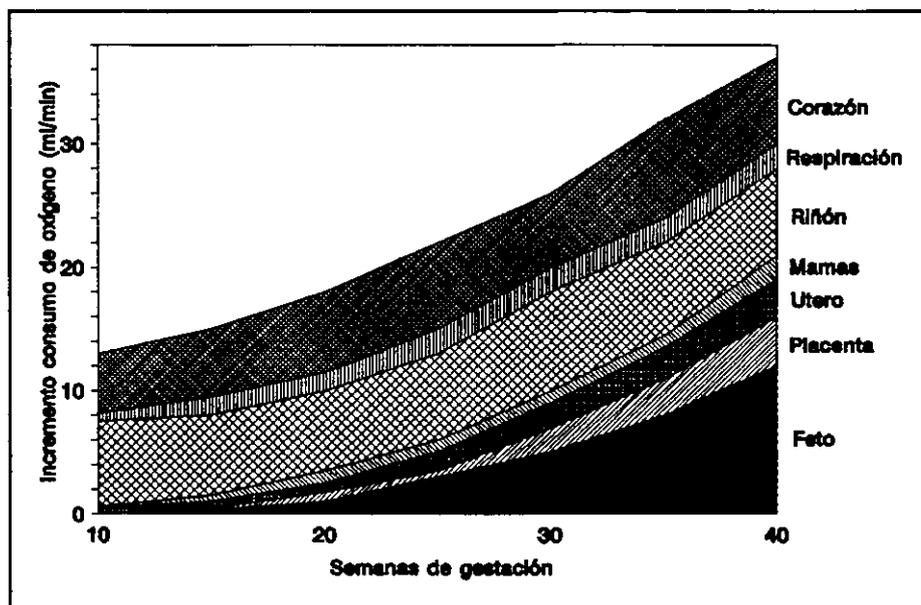
ventilación alveolar, estimado entre el 70 y 80% (209,252).

El consumo de oxígeno ( $\dot{V}O_2$ ) basal también se encuentra elevado en la gestación (254). Experimenta un ascenso progresivo hasta las 32 semanas y se reduce en las 6-8 semanas posteriores al parto, mostrando una gran variabilidad individual (252). El incremento porcentual oscila entre el 20 y 40% (207,209,235,251-252), con un aumento absoluto comprendido entre 74-106 ml/min (252,255).

La estimación del consumo de oxígeno en función del peso corporal ha planteado problemas de interpretación, puesto que la ganancia de peso de la madre es, sobre todo, a expensas de agua, que no consume oxígeno. A pesar de ello, se ha verificado un incremento del mismo. Spätling et al. (252) hallan un consumo de 4,2 ml/min/Kg entre las 8-11 semanas, que asciende a 4,9 ml/min/Kg cuando el embarazo está a término.

El incremento de la necesidad de oxígeno en el embarazo es debido a la hiperventilación, al aumento del volumen plasmático circulante, a la disminución de las resistencias vasculares periféricas, al efecto "shunt" de la circulación placentaria, al aumento de la temperatura corporal y, fundamentalmente, al desarrollo de nuevos tejidos maternos y fetales (Fig. 9) (252,253,256).

En el embarazo, se detecta una mayor producción de dióxido de carbono ( $\dot{V}CO_2$ ) (235,236). Ello es reflejo de la mayor contribución de los hidratos de carbono y de los aminoácidos al metabolismo aeróbico, puesto que la unidad feto-placentaria utiliza sobre todo carbohidratos (254).



**Figura 9.- Distribución del incremento en el consumo de oxígeno durante el embarazo. Tomado de Tenholder y South-Paul (2).**

La relación de intercambio respiratorio (R), resultado del cociente  $\dot{V}CO_2/\dot{V}O_2$ , sufre oscilaciones a lo largo de la gestación. Knuttgen y Emerson (235) hallaron valores de 0,84 en mujeres no grávidas, 0,91 en la gestación precoz, 0,85 a las 24 semanas y 0,91 en el puerperio. Otros autores (255) no registraron estas modificaciones. El aumento de la ventilación que experimenta la embarazada se considera que es superior al consumo de oxígeno (236). Por ello, la relación  $V_E/\dot{V}O_2$  o equivalente ventilatorio de oxígeno, se incrementa (Fig. 10) (207,236,252). No obstante, algunos autores encuentran que no varía (255) o que está reducido (253).

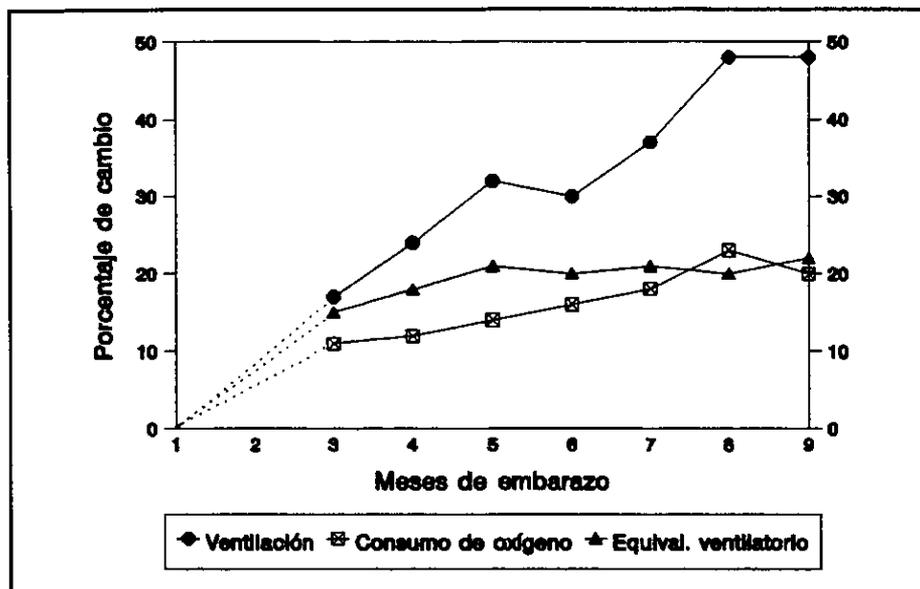


Figura 10.- Ventilación y consumo de oxígeno a lo largo de la gestación. Tomado de Prowse y Gaensler (207).

#### 4.- HEMODINAMICA.

La frecuencia cardíaca es un 18% superior durante la gestación (252). Las resistencias vasculares periféricas disminuyen un 25-50% hasta las 24 semanas, y después se normalizan (227,250). Estos dos cambios, junto con el incremento del volumen sistólico, producen un aumento del gasto cardíaco ( $\dot{Q}$ ) (209,235,257). El ascenso del  $\dot{Q}$  comienza en la octava semana y al final del embarazo es de un 30-50% (250). La variabilidad del  $\dot{Q}$  entre la mayoría de los trabajos publicados está condicionada, al menos en parte, por los distintos procedimientos empleados para su registro. Mediante dilución se ha comprobado que en mujeres no gestantes es de 5,0 l/min y a las 28-32 semanas del embarazo es de 7,0 l/min (258). Por el método de reinhalación de Fick, pasa de 2,6 l/min en mujeres no embarazadas a 4,7 l/min a las 20-26 semanas de la gestación (252). Durante el tercer trimestre, la reducción del  $\dot{Q}$  que

se produce cuando la mujer se coloca en posición supina, es debida a la compresión de la vena cava inferior (258).

Parece claro en la actualidad, que el incremento del volumen sistólico es debido al aumento del tamaño del ventrículo izquierdo, condicionado por los estrógenos (259).

Las presiones de la circulación derecha no se modifican en el embarazo (227). Sin embargo, se ha descrito una hipotensión posicional, por compresión de la cava, que reduce el retorno venoso, disminuye el volumen sistólico y, en consecuencia, el gasto cardíaco (208).

#### **5.- INTERCAMBIO Y TRANSPORTE GASEOSO.**

Debido a la elevada ventilación minuto característica de la gestación, se produce un descenso de 4-7 mmHg en la  $PACO_2$  (219) y de 6 mmHg en la presión venosa mixta de  $CO_2$  ( $P\bar{v}CO_2$ ) (252). La  $PaCO_2$  oscila de 27 a 32 mmHg (227,252). Se alcanza así una situación de alcalosis respiratoria crónica, parcialmente compensada por incremento de las pérdidas de bicarbonato, que presenta concentraciones plasmáticas de 17-21 mEq/l (3).

La  $PaO_2$  se reduce levemente en la segunda mitad del embarazo (227). Aunque, en decúbito supino, desciende en torno a 13 mmHg (237,260).

El gradiente alveolo-arterial de oxígeno no se modifica (227) o se eleva al final de la gestación (247). Sin embargo, en el decúbito asciende considerablemente (14,3-20 mmHg) (247). No se ha descrito modificación del espacio muerto ni del shunt a lo largo del embarazo (3,227).

La sangre fetal se caracteriza por un pH en vena umbilical de 7,30-7,35,  $PO_2$  26-

32 mmHg y  $PCO_2$  38-42 mmHg (209). Los factores que determinan la transferencia placentaria de oxígeno son: mayor afinidad de la hemoglobina fetal por el oxígeno, mayor eficacia en su liberación periférica, mayor concentración de hemoglobina fetal y gran volumen sanguíneo umbilical (209).

#### 6.- RESPUESTA AL EJERCICIO.

La reducción de la FRC y el incremento del  $\dot{V}O_2$  en las gestantes determinan una disminución de su reserva de oxígeno. Esto ha llevado a considerar que el ejercicio podría provocar una deplección de oxígeno y afectar al feto (209). Diversos estudios han investigado los efectos agudos y a largo plazo del ejercicio en animales, sin hallar repercusión fetal (261,262). En seres humanos, se han analizado sobre todo los efectos inmediatos.

La ventilación minuto se eleva más durante el ejercicio en las mujeres embarazadas que en las no gestantes (209,255). Además, el ascenso de la ventilación es más rápido y se alcanza antes la ventilación máxima (227,263). Sin embargo, el valor absoluto de ventilación máxima no difiere entre las mujeres grávidas y no grávidas (227).

Cuando se analiza la respuesta del  $\dot{V}O_2$  al ejercicio, se debe considerar el tipo de ejercicio y la corrección con respecto al peso. En aquellas pruebas en las que la embarazada soporta su propio peso (cinta rodante), el consumo de oxígeno, en valor absoluto, es mayor durante la gestación; pero no lo es cuando se considera la relación  $\dot{V}O_2/Kg$  peso (209). Tampoco el incremento del consumo de oxígeno es mayor durante el embarazo cuando la prueba de ejercicio se realiza en bicicleta (209,250,264).

Algunos estudios (209,235,236) muestran que, durante el ejercicio, el equivalente ventilatorio de oxígeno se encuentra elevado en la gestación. Sin embargo, otros autores (227,254) demuestran que no existen diferencias y concluyen que el embarazo no tiene un efecto marcado sobre la potencia aeróbica máxima.

La relación gasto cardíaco/consumo de oxígeno ( $\dot{Q}/\dot{V}O_2$ ) es constante durante toda la gestación, por lo que se considera que el flujo adicional requerido por los músculos en ejercicio es aportado sin reducir el flujo uterino (250).

#### **7.- RESPIRACION DURANTE EL SUEÑO.**

La saturación media y mínima de oxihemoglobina durante el sueño no varía entre el tercer trimestre de embarazo y después del parto (257). Es más, en el tercer trimestre se aprecia una menor frecuencia de apneas-hipopneas y un menor tiempo de apnea-hipopnea (257). Se ha especulado que esta mejoría también podría ser reflejo de la estimulación de los centros respiratorios por la progesterona.

#### **8.- ADAPTACION RESPIRATORIA EN EL PARTO.**

El dolor y la ansiedad desarrollados durante el periodo de parto elevan aún más la ventilación, con lo que la  $PACO_2$  se reduce en torno a 6-8 mmHg (210,251). El consumo de oxígeno también se incrementa, llegando a duplicarse o triplicarse (209,251). Estas alteraciones pueden resultar peligrosas. Una respiración muy rápida y superficial reduce el  $V_T$ , con lo que desciende la relación volumen corriente/espacio muerto ( $V_T/V_D$ ). Esto supondría una disminución del intercambio de gas y el aumento del shunt, por lo que el pH podría reducirse excesivamente (209). La adecuada analgesia

y sedación resuelven este problema (209).

El gasto cardíaco se incrementa durante el trabajo de parto en un 10-15%, debido a la liberación de catecolaminas endógenas y al incremento del retorno venoso producido por las contracciones uterinas (209).

**4.- CONTROL DE LA RESPIRACION DURANTE EL EMBARAZO.**

Desde principios de siglo se ha observado que las mujeres hiperventilan durante la gestación. Este fenómeno ha sido atribuido a la progesterona, aún cuando en el campo de la experimentación animal existe una gran variedad interespecie. Su administración es capaz de producir un aumento de la ventilación en cobayas (265) y gatos (266). No tiene el mismo efecto sobre poneys, vacas, conejos, cabras o ratas (267-269). Sin embargo, la administración conjunta de progesterona y estrógenos a ratas ooforectomizadas logra desencadenar hiperventilación (267).

Los estudios realizados sobre animales en estado de gravidez son menos numerosos. Las vacas, cabras y conejos mantienen una ventilación elevada durante su preñez (268,269); circunstancia que no acontece en las ratas (267).

Para explicar estas discrepancias se ha sugerido que podrían intervenir diferencias en las condiciones experimentales, en los niveles de progestágenos y en el número de receptores de progesterona (270).

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

**A. PATRON RESPIRATORIO E IMPULSO INSPIRATORIO CENTRAL.**

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

Cuando se administra de modo conjunto estrógenos y progesterona a ratas, sufren un incremento del volumen corriente ( $V_T$ ) y de la frecuencia respiratoria ( $f$ ) (267). Estudios realizados en gatas preñadas demuestran, de igual modo, un mayor  $V_T$  y una respiración más rápida (11).

El trabajo más importante realizado con mujeres embarazadas fue efectuado por Contreras et al. (10). Estudiaron a 18 mujeres a lo largo de su gestación y sólo en diez pudieron recoger datos después del parto. Durante la gestación se evidenciaba una mayor ventilación minuto, un mayor volumen corriente y un flujo inspiratorio medio más elevado (10). Resultaba contradictorio que a lo largo del embarazo, mientras la progesterona se incrementaba de modo progresivo, todos los parámetros del patrón respiratorio se mantenían estables (10). Al contrario de lo que sucedía en los modelos animales (11,267), no hallaron cambios en la frecuencia respiratoria ni en la relación  $T_i/T_{tot}$  (10).

Contreras et al. (10) son los únicos autores que han analizado el comportamiento del impulso inspiratorio central en mujeres grávidas, determinado mediante la presión de oclusión ( $P_{0,1}$ ). Es mayor en el embarazo que después del parto, aunque permanece estable durante toda la gestación (10).

**B. CONTROL QUIMICO DE LA VENTILACION.**

**1.- Respuesta a la hipercapnia.**

Se ha descrito que la administración de estrógenos y progesterona a ratas machos incrementa la ventilación ( $V_E$ ) y la respuesta ventilatoria a la hipercapnia en tan solo cinco días (271).

La administración exógena a humanos muestra resultados más contradictorios. Regensteiner et al. (12) sometieron a doce mujeres ooforectomizadas a una semana de tratamiento con cuatro pautas distintas (placebo, estrógenos, progestágenos o estrógenos con progestágenos). Las que recibieron la asociación de progestágenos y estrógenos presentaron un incremento de la respuesta ventilatoria a la hipercapnia (12). Este hallazgo está en concordancia con lo referido por otros autores (272,273) en similares condiciones.

Skatrud et al. (274) trataron a cinco varones sanos no obesos con progestágenos durante cinco días. Al finalizar este período, se registró una reducción de la  $PaCO_2$ , pero la respuesta de la ventilación al  $CO_2$ , mediante estimulación por estado estable, no se modificó (274). Sutton et al. (275) también trataron con progestágenos a diez hombres diagnosticados de síndrome de Pickwick. Observaron un incremento de la ventilación minuto ( $V_E$ ) y una reducción de la  $PaCO_2$ , pero la respuesta ventilatoria a la estimulación hipercápnica no se incrementó (275).

El estudio de la respuesta al  $CO_2$  durante el ciclo menstrual permite una aproximación, aunque a menor escala, al embarazo, puesto que durante la fase lútea se produce un considerable ascenso de la progesterona. Dutton et al. (276) observaron en

veinte mujeres sanas que, durante la fase lútea, existía una mayor respuesta ventiladora a la hipercapnia que en la fase folicular, pese a que el umbral de respuesta al  $\text{CO}_2$  no se modificaba (276). Shoene et al. (277) obtuvieron resultados similares. Munakata et al. (278) demostraron en once mujeres asmáticas que, durante la fase lútea, no sólo se encontraba elevada la respuesta ventilatoria a la hipercapnia, sino también la respuesta del impulso inspiratorio central ( $P_{0,1}$ ).

Pocos autores han valorado directamente en mujeres embarazadas la respuesta de la ventilación frente a la hipercapnia (3,255). No hemos encontrado estudios referentes al comportamiento del impulso inspiratorio ( $P_{0,1}$ ) ante el  $\text{CO}_2$  en la mujer grávida.

Pernoll et al. (255) describieron una mayor respuesta ventilatoria a la hipercapnia en el tercer trimestre de la gestación, con respecto a después del parto.

Liberatore et al. (3) realizaron un estudio transversal en el que incluían un grupo de mujeres en el primer trimestre del embarazo, otro en el tercero y otro grupo de mujeres no grávidas. Apreciaron que la respuesta ventilatoria al  $\text{CO}_2$  era mayor en las mujeres que se encontraban en el tercer trimestre del embarazo, con respecto a voluntarias no grávidas. Sin embargo, no evidenciaron diferencias entre el primer y el tercer trimestre (3). Este hallazgo lo atribuyen a la existencia de una limitación mecánica, que se intensifica a medida que el embarazo progresa. No obstante, resulta llamativo que en sus grupos no existen diferencias, en parámetro alguno, de la mecánica pulmonar entre el primer y el tercer trimestre de gestación (3).

## 2.- Respuesta a la hipoxia.

La principal fuente de información en este campo también la constituyen los animales de experimentación, con resultados en algún modo discordantes. La administración de progestágenos a ratas incrementa su respuesta ventilatoria hipóxica, según algunos autores (279); otros hallan que la sensibilidad a la hipoxia no se modifica (270).

Hannhart et al. (280) comprobaron que la respuesta de la ventilación a la hipoxia en gatas castradas, sólo se eleva si reciben estrógenos y progesterona, mientras que la respuesta neural se intensifica al ser tratadas únicamente con progesterona.

En otro trabajo, Hannhart et al. (11) analizaron la respuesta a la hipoxia en un grupo de gatas preñadas frente a un grupo control. Registraron la ventilación y el impulso neural mediante electrodos bipolares situados en el nervio del cuerpo carotídeo. Las gatas preñadas mostraron una mayor respuesta ventilatoria y neural a la hipoxia (11).

La administración de hormonas constituyó una primera fuente de información en seres humanos. Sutton et al (275) observaron un incremento de la respuesta ventilatoria a la hipoxia isocápnica progresiva en diez hombres con síndrome de Pickwick que recibían progestágenos. Regensteiner et al. (12), al igual que otros autores (272,273), confirmaron el incremento de la ventilación ante la hipoxia en mujeres postmenopáusicas que recibían estrógenos y progestágenos.

Estudios realizados en mujeres durante el ciclo menstrual ofrecen resultados dispares. Shoene et al. (277) y White et al. (281) detectan una mayor respuesta ventilatoria hipóxica en la fase lútea. Sin embargo, Munakata et al. (278) no aprecian

un ascenso de la ventilación ni de la  $P_{0,1}$ , superior a la fase folicular.

En mujeres embarazadas, Pernoll et al. (255) y Moore et al. (282) registran una mayor respuesta ventilatoria hipóxica. Ninguno de ellos analiza el comportamiento de la  $P_{0,1}$ .

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

Los trabajos en los que se ha valorado el control de la respiración directamente en mujeres gestantes son escasos, con números de casos muy reducidos. La mayoría se basan en un diseño transversal y valoran aspectos aislados del control de la respiración, no la respuesta global (patrón respiratorio, impulso inspiratorio central, respuesta a la hipercapnia y respuesta a la hipoxia). Ninguno registra la respuesta del impulso inspiratorio a la hipercapnia o a la hipoxia, y sólo uno de ellos estudia la  $P_{0,1}$  basal (10).

## **5.- MECANISMOS Y VALORACION DE LA DISNEA.**

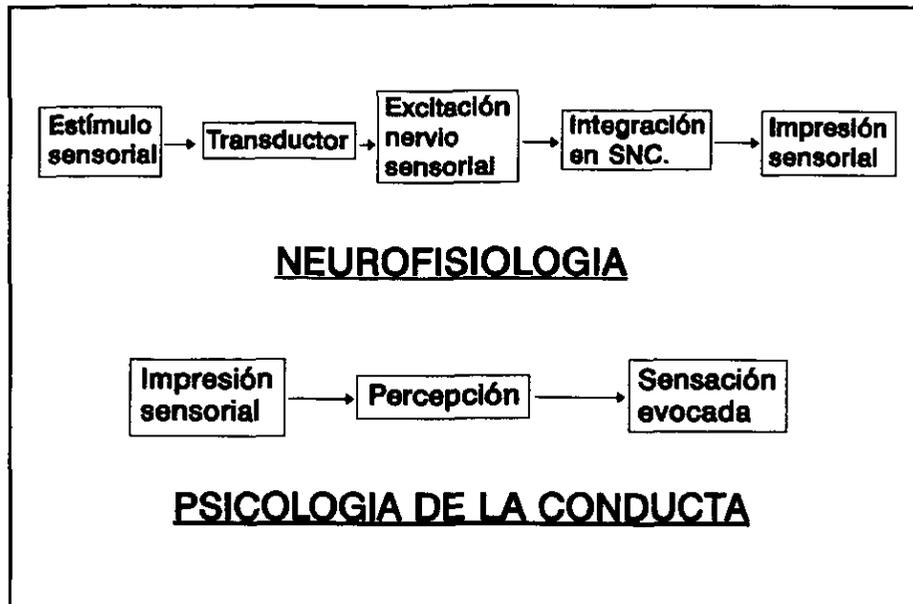
### **A. PATOGENIA DE LA DISNEA.**

La disnea es un problema clínico frecuente, importante y de difícil valoración. Al tratarse de un síntoma psicofisiológico, no permite aplicar un modelo animal en su estudio. Del mismo modo, no es posible su cuantificación a partir de los parámetros funcionales habituales. Además, plantea problemas de diagnóstico diferencial con la práctica totalidad de las enfermedades respiratorias y cardiovasculares (283).

Por otro lado, supone una causa frecuente de incapacidad (284), por lo que el conocimiento de sus mecanismos patogénicos nos permitiría un tratamiento sintomático que, no sólo mejorase la percepción subjetiva, sino también la capacidad funcional y la calidad de vida de los pacientes que la sufren (284).

Se puede considerar como la expresión subjetiva de la intensidad de un estímulo que surge durante o en asociación con el acto de respirar (284). Dicha sensación se produce a través de una compleja serie de etapas, involucrando la activación de receptores sensoriales, la transmisión de las señales sensoriales al sistema nervioso central (SNC) y el procesamiento de dichas aferencias en los centros superiores.

Mediante la Psicofísica resulta posible el estudio cuantitativo de la relación entre el estímulo sensorial y la respuesta sensorial evocada, que abarca tanto el campo de la Neurofisiología como el de la Psicología de la conducta (Fig. 11) (285).



*Figura 11.- Diagrama de las etapas seguidas en la generación de una sensación consciente. Tomado de Killian (285).*

Ciertamente, y antes de adentrarnos en los mecanismos relacionados con su patogenia, conviene hacer una leve referencia a los aspectos psicológicos de la misma. Este síntoma, al igual que el dolor, tiene una doble faceta: Depende, por una parte, de la intensidad de la sensación y, por otra, adquiere dimensiones afectivas. De hecho, tanto sujetos sanos como enfermos son capaces de diferenciar la magnitud de una carga respiratoria del nivel de molestia que produce (284). La dimensión afectiva depende de factores ambientales y emocionales, en relación con experiencias previas y con la personalidad del sujeto (286,287). Así, por ejemplo, ante un mismo estímulo, individuos con rasgos de personalidad depresiva, histérica, ansiosa o cualquier otro trastorno emocional, refieren disnea con mayor intensidad que personas sanas (288). El papel del aprendizaje ha sido reforzado recientemente, al observar que no existe influencia genética en su percepción (289).

Las circunstancias clínicas asociadas con disnea son múltiples. Trastornos en la

función cardiovascular, en el intercambio gaseoso, en la circulación pulmonar y en la mecánica respiratoria (incremento de las resistencias de la vía aérea, alteración de la elasticidad pulmonar o de la caja torácica, o deterioro muscular) pueden llevar a la percepción de disnea (4).

Desde mediados de este siglo hasta la fecha, se han sucedido hipótesis patogénicas, con ánimo excluyente las unas con respecto a las otras. Como veremos más adelante, probablemente todas estas teorías no hagan más que complementarse. Los principales mecanismos relacionados con el origen de la disnea se resumen a continuación.

#### **1.- Consumo de oxígeno.**

El incremento de las resistencias de la vía aérea o la disminución de la distensibilidad pulmonar requiere mayores fuerzas respiratorias, por lo que se eleva el trabajo respiratorio y, en última instancia, aumenta el consumo de oxígeno (284).

Basándose en esta premisa y en la relación entre la intensidad de la disnea durante el ejercicio y las oscilaciones de la presión pleural y del consumo de oxígeno, Marshall et al. (290) llegaron a considerar a la disnea como una función del consumo de oxígeno. Sin embargo, existen situaciones en las que se produce por un incremento de la ventilación con respecto al gasto de oxígeno (291).

#### **2.- Receptores de los pulmones y vías aéreas.**

Cuando voluntariamente se realizan respiraciones con un volumen corriente reducido, se desencadena una sensación de necesidad de aire y sofocamiento (284).

Durante años se ha supuesto que los mecanorreceptores localizados en la vía aérea y los pulmones deberían ser los responsables de dicha sensación, a través de un mecanismo vagal (284). Wright y Branscomb (292) postularon que, cuando la expansión pulmonar está limitada, los impulsos aferentes desde los receptores pulmonares de estiramiento son inadecuados para neutralizar la actividad de las neuronas respiratorias bulbares y se produce disnea. No obstante, pronto surgieron datos en contra de esta teoría. La nebulización de anestésicos locales no altera la sensación de disnea en pacientes con enfermedades pulmonares (293). El bloqueo vagal, por inyección de un anestésico en la base del cráneo, tampoco la mejora (294).

### 3.- Receptores musculares.

Las principales fuentes de información para el desarrollo de esta hipótesis surgieron de la respiración con cargas y de la aplicación de técnicas psicofísicas.

La utilización de cargas respiratorias, esto es, la modificación de la resistencia o de la elasticidad del circuito a través del que respira un sujeto, constituyó un procedimiento muy empleado en la década de los sesenta. El estudio de la capacidad de los voluntarios para percibir la existencia de cargas respiratorias, restringió considerablemente las estructuras que deberían estar involucradas en la misma. El nervio vago no era esencial, puesto que la detección de cargas no se modificaba con su sección (294). La comunicación con la pared torácica tampoco era necesaria, porque la sensación de carga se mantenía en la sección medular (295) y en la anestesia medular (296). Los receptores de la vía aérea superior tampoco influyen, dado que la percepción se mantenía con una traqueostomía (297) o tras la anestesia de la vía aérea (298). Sin

embargo, cuando se comparó la detección de carga en ventilación activa y pasiva (Fig. 12), se observó que, para la percepción de carga, únicamente era necesaria la contracción activa de los músculos respiratorios (299).

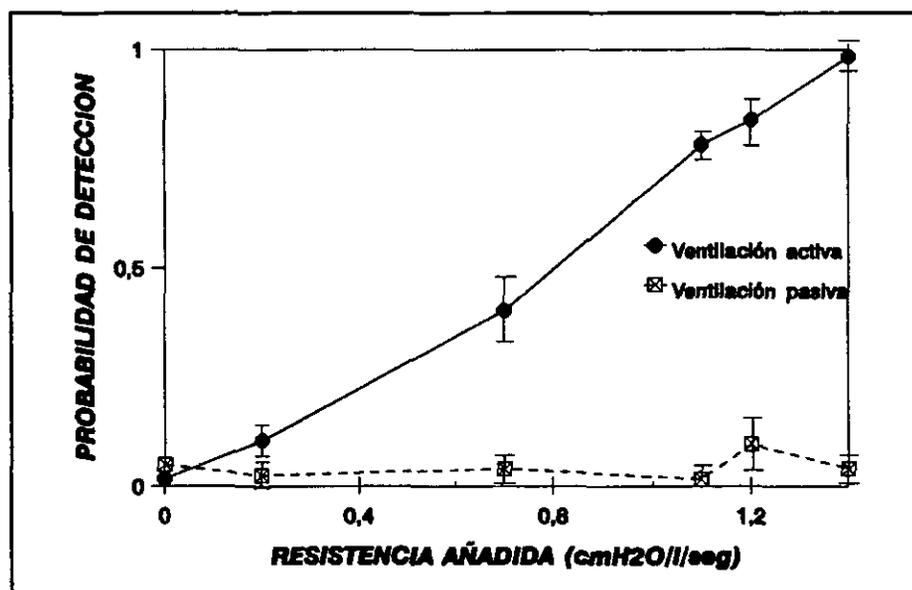


Figura 12.- Probabilidad de detección de una carga añadida al circuito respiratorio. Tomado de Killian (285).

Otros estudios que examinaban las respuestas perceptivas a cambios en el desplazamiento torácico y en la fuerza muscular respiratoria mediante técnicas psicofísicas, también sugirieron la importancia de la contracción muscular en la génesis de la disnea (300,301).

Todas estas observaciones están en concordancia con la teoría de la relación longitud-tensión muscular inapropiada, formulada por Campbell y Howell (14). Estos autores proponían que las cargas añadidas a la respiración eran apreciadas a través de una alteración de la relación entre la tensión desarrollada por los músculos respiratorios

y el cambio resultante en la longitud muscular. Si esta relación no era la idónea, surgía la disnea (14).

En cuanto al tipo de receptores musculares responsables de esta percepción no se ha llegado a una conclusión unánime. Los husos neuromusculares, muy abundantes en los músculos intercostales y localizados en las fibras intrafusales, podrían ser los órganos receptores. Las cargas respiratorias impedirían el acortamiento de los músculos intercostales, produciendo el estiramiento de los husos musculares y la descarga de sus aferentes (284). Para otros autores (302), los receptores específicos de la disnea serían los órganos tendinosos de Golgi, mediante proyecciones aferentes hacia la corteza cerebral. Estos receptores, localizados fundamentalmente en el diafragma, muestran un bajo umbral para la contracción activa y, por tanto, son capaces de proporcionar una información restringida, pero segura, de las fuerzas producidas durante la contracción muscular (302). Una tercera corriente de opinión ha propuesto que, en la percepción de la disnea, estarían involucrados receptores todavía no identificados, que serían estimulados por productos de degradación metabólica (303).

Sea cual sea el receptor responsable de este mecanismo, existen muchas circunstancias que favorecen esta teoría. Sobre todo, el hecho de que la sensación de disnea durante la respiración con cargas depende del nivel y duración de las fuerzas generadas por los músculos respiratorios (80).

Sin embargo, tampoco faltan argumentos en contra. Inicialmente no se encontró una buena relación entre sensación de esfuerzo respiratorio y fatiga de los músculos respiratorios (303). No obstante, en fechas más recientes, se ha verificado que la sensación de disnea durante la respiración con cargas, está estrechamente relacionada

con la fatiga muscular respiratoria (304). La intensidad de la disnea no es simplemente un reflejo del porcentaje del trabajo realizado por los músculos respiratorios (303). La relación entre presiones máximas respiratorias, como medida de debilidad muscular, y disnea mostró resultados contradictorios. En sujetos con enfermedad pulmonar obstructiva crónica, el grado de disnea y las presiones máximas respiratorias son factores independientes (305). Por el contrario, en la insuficiencia cardíaca congestiva sí existe una buena relación entre presiones máximas respiratorias y disnea (306).

Por último, los estudios de cargas respiratorias, aunque han aportado mucha información, también plantean problemas, puesto que la sensación de carga no es por completo equivalente a la de disnea (303).

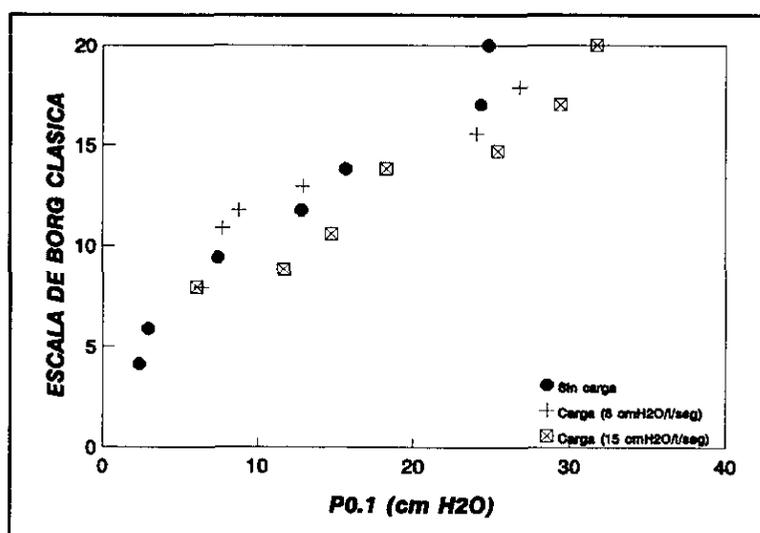
#### 4.- Bulbo raquídeo.

Se ha propuesto que "copias" de las señales eferentes que parten de las neuronas bulbares son enviadas a la corteza cerebral, de modo que se tiene consciencia del esfuerzo respiratorio (307). Esta afirmación se basa en la relación que durante el ejercicio existe, en sujetos sanos, entre disnea y esfuerzo respiratorio (308), hasta el punto de llegar a identificarlos: "disnea y esfuerzo respiratorio son idénticos y mediados por los mismos mecanismos" (307).

Diversos estudios realizados en ejercicio, sugirieron que la sensación de esfuerzo dependería directamente de la ventilación (309). Se observó una relación entre disnea y reserva ventilatoria (máxima ventilación voluntaria menos ventilación minuto) (310) y una correlación entre disnea e índice de disnea (volumen minuto dividido por máxima ventilación voluntaria) (311). En pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica

(EPOC), se comprobó que un incremento de la ventilación, excesivo para las demandas de oxígeno, originaba disnea (312).

Sin embargo, la sensación de esfuerzo no parece depender únicamente de la ventilación, puesto que para cualquier nivel de ventilación, la disnea es más intensa si se añade una carga respiratoria (284). Killian (291,307) propuso como mejor estimación del esfuerzo respiratorio, el impulso inspiratorio central determinado mediante la presión de oclusión en boca o  $P_{0,1}$ . En personas sanas, se apreció una relación directa entre el grado de disnea durante el ejercicio y la  $P_{0,1}$ , con independencia de si respiraban con carga o sin ella (Fig. 13) (284).



**Figura 13.-** Relación entre la  $P_{0,1}$  y la puntuación en la escala de Borg clásica durante el ejercicio, con y sin cargas inspiratorias. Tomado de Altose (284).

La relación entre intensidad de la disnea y  $P_{0,1}$  resultó ser idéntica en personas sanas y pacientes con EPOC, si se corregía en función de la fuerza muscular inspiratoria ( $P_{0,1}/PIM$ ) (313). Para cualquier nivel de impulso inspiratorio central, la intensidad de

la sensación de esfuerzo era similar en ambos grupos. El incremento de la  $P_{0,1}$  parecía ser el responsable de la disnea en voluntarios sanos y pacientes con EPOC u otras enfermedades, como el hipertiroidismo (314).

No obstante, nuevamente surgieron algunas contradicciones. Existen situaciones en las que la relación entre esfuerzo respiratorio y disnea no es aparente. Por ejemplo, pacientes con enfermedades pulmonares severas pueden referir disnea al hablar o comer, cuando esas situaciones *no suponen un incremento del esfuerzo en la ventilación* (315). Individuos sanos que reducen voluntariamente su ventilación con respecto a la que correspondería por su control químico, también presentan disnea (307).

En 1992, Demediuk et al. (315) demostraron que al estimular la respiración con  $CO_2$  existe una disociación entre sensación de esfuerzo respiratorio y sensación de disnea, aunque esto no sucede durante la respiración con cargas. Por tanto, la sensación de esfuerzo respiratorio es una de las causas que pueden conducir al desarrollo de disnea, pero no la única (315).

##### 5.- Control químico.

Desde hace tiempo, resulta conocido que las situaciones de hipoxia o hipercapnia pueden llegar a producir disnea. De ahí surgió la idea según la cual algunas señales de los quimiorreceptores se podrían relacionar con la percepción de disnea (284).

Varios argumentos hicieron abandonar esta idea. La realización de una respiración única de un gas rico en  $CO_2$  y pobre en  $O_2$  al final de un período de apnea, mejora la disnea (284). Castele y Altose (316) aportaron una segunda evidencia contraria al papel de los quimiorreceptores en la patogenia de la disnea. Sometieron a un grupo

de personas a ventilación mecánica, con volumen corriente y frecuencia respiratoria controlados para mantener la  $P_{ET}CO_2$  en 30 mmHg. Gradualmente iban aumentando la fracción inspirada de  $CO_2$  y comprobaron que la disnea se empezaba a percibir a partir de 42 mmHg de  $P_{ET}CO_2$ , justo cuando se incrementaba la tensión muscular (316). Un tercer argumento en contra viene dado por la existencia de un determinante genético en la quimiosensibilidad, sobre todo a la hipoxia, que no se ha apreciado en la disnea (289). Todos estos argumentos parecían suficientes para rebatir la hipótesis del control químico de la respiración como inductor de disnea y, de hecho, esta teoría fue abandonada durante varios años.

Posteriormente, otras observaciones han hecho reconsiderar este mecanismo patogénico. Se ha comprobado que la hipercapnia o la hipoxemia pueden producir disnea por sí mismas, es decir, sin relación con el incremento de la ventilación que originan (303). También se ha determinado que, para un nivel de ventilación dado, la disnea es menor si se alcanza voluntariamente que por estimulación refleja mediante hipercapnia (315,317,318). Todo ello hace suponer que la intensidad de disnea depende, en parte, de la estimulación refleja de las neuronas bulbares asociadas con la respiración (318).

El mecanismo a través del cual los quimiorreceptores influyen en la percepción de disnea no se conoce con precisión. Se supone que podría ser por un incremento de la actividad del tronco cerebral (315) o mediante proyecciones directas a la corteza cerebral. Esta última posibilidad parece confirmarse al observar que la estimulación de los quimiorreceptores es suficiente para producir disnea por medio de aferencias corticales (318).

6.- Corteza cerebral o estructuras neurales superiores.

Durante la respiración con cargas, se ha observado que los pacientes reducen su capacidad residual funcional para disminuir la sensación de disnea (319). Se especula que dicha reacción puede tratarse de un comportamiento consciente del sistema regulador de la ventilación para reducir la percepción de disnea (319). Esto no es más que una prueba de la importancia de un mecanismo central, todavía no bien conocido, que procesa la información aferente en relación con la señal inspiratoria enviada.

Chonan (83) fue el primero en sugerir este mecanismo al comprobar que, cuando la ventilación se mantiene voluntariamente por debajo de la que le correspondería por el impulso químico, surge la disnea (83,320). La discordancia entre impulso químico y señales aferentes producidas por los movimientos de los pulmones y de la caja torácica (ventilación) da lugar a disnea, tanto si se realiza voluntariamente como sin conocimiento del sujeto (321).

Aunque cuando se ha formulado cada uno de los mecanismos patogénicos que acabamos de referir, se trataba de afirmarlos y rebatir los anteriores, parece posible que todos ellos puedan coexistir. Es probable que cada uno sea responsable de un tipo distinto de disnea.

En 1989, Simon et al. (322) estudiaron la sensación de disnea producida en treinta voluntarios sanos mediante siete procedimientos (apnea, inhalación de CO<sub>2</sub>, ventilación menor que el impulso químico, resistencia en el circuito respiratorio, carga elástica, aumento de la FRC con reducción del V<sub>T</sub>, y ejercicio). Utilizando un cuestionario con 19 descripciones de disnea, comprobaron que los sujetos distinguían

al menos nueve tipos de sensaciones, según el estímulo que producía la disnea. Por ello, concluían que puede englobar a más de una sensación respiratoria (322). Los mismos autores (4) verificaron un año más tarde esta hipótesis en 53 pacientes con disnea producida por enfermedad vascular pulmonar, enfermedad neuromuscular o de la caja torácica, insuficiencia cardíaca congestiva, enfermedad pulmonar intersticial, asma, EPOC o embarazo. En estos pacientes, la disnea presentaba hasta catorce calificativos en relación con la sensación percibida, siendo los más frecuentes los que hacían referencia a rapidez, exhalación, profundidad, trabajo, sofocación, ansiedad, obstrucción y pesadez (4). En cada enfermedad existía una percepción distinta, que no guardaba relación con la intensidad de la disnea y era diferente a la producida artificialmente en sujetos sanos (4). Estos estudios han sido confirmados por otros autores (323).

En definitiva, parece que bajo la denominación de disnea englobamos un conjunto de síntomas que pueden producirse por cualquiera de los mecanismos descritos y no son más que señales de alarma para "avisar" a la consciencia de que algo falla en algún nivel del sistema que regula la respiración. En otras palabras, la disnea sería una sensación compleja, atribuible a la interrelación entre aferentes de los músculos respiratorios y el impulso neuronal motor, con una influencia de los quimiorreceptores, no determinada cuantitativamente (324).

**B. VALORACION DE LA DISNEA.**

La cuantificación de un síntoma tan subjetivo como éste ofrece muchas dificultades, que han tratado de superarse mediante clasificaciones clínicas rutinarias, escalas de disnea y tests de ejercicio (283,285,287,325).

Las escalas de medida más utilizadas en reposo son las de intervalo, que determinan la igualdad o diferencias del grado de disnea entre intervalos (285). A continuación, revisamos las más importantes.

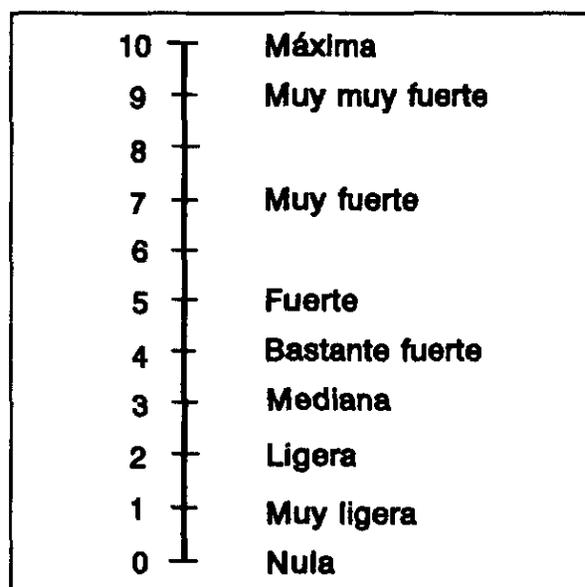
**1.- ESCALA DE BORG.**

La escala de Borg clásica fue propuesta en 1970 (326). Se trataba de una línea, con un rango de puntuación entre seis y veinte, en la que se describía el grado de molestia respiratoria producido por diversas actividades, sobre todo, por el ejercicio (326).

En la actualidad se utiliza una modificación denominada escala CR-60, que consiste en una línea con numeración que oscila de 0 a 10 y sencillas expresiones verbales asociadas a los números (Fig. 14) (327). Se trata, como hemos dicho, de una escala de intervalo, pero con algunas propiedades de "ratio" que permiten comparar la intensidad sensorial entre grupos (327).

Sus principales cualidades son la reproducibilidad, la estabilidad y la sencillez (328). Si bien, la puntuación que aporta puede disminuir al utilizarla repetidamente (329). Su validez interna también ha sido cuestionada. Si mantenemos a un grupo de voluntarios realizando un ejercicio a una intensidad determinada y les indicamos que modifiquen la intensidad, de modo que la sensación de disnea pase a ser el doble o la

mitad, su ajuste puede no corresponder exactamente al doble o a la mitad de la intensidad inicial (330). Esto es debido a que los sujetos son confinados en una escala cerrada y están inclinados a respuestas de grupo en las categorías definidas (331). A pesar de estas limitaciones, la escala de Borg resulta una herramienta de medida útil, que permite establecer comparaciones entre sujetos (285).



*Figura 14.- Escala de Borg modificada o CR-60 para la valoración de la disnea (327).*

La escala de Borg ha sido empleada en reposo y en el ejercicio, mostrando una buena fiabilidad (330,332). En sujetos sanos que respiran con cargas, se ha comprobado que la máxima puntuación coincide con el inicio de la fatiga muscular (333). Muestra una buena correlación con el consumo de oxígeno, tanto en sanos como en enfermos (332). Además, en pacientes con EPOC se relaciona directamente con la máxima ventilación voluntaria (334).

Recientemente, se han propuesto nuevos índices para aplicar la escala de Borg durante el ejercicio. Los tres más utilizados son: la pendiente de la escala de Borg (pendiente de la regresión lineal entre la puntuación en la escala de Borg y el consumo de oxígeno), el umbral de carga de disnea (consumo de oxígeno a partir del cual empieza la sensación de disnea) y el punto de corte de carga de disnea (consumo de oxígeno máximo antes de que se interrumpa el ejercicio por agotamiento) (332).

Durante el embarazo también se ha recurrido a la escala de Borg modificada o CR-60 para puntuar la sensación de disnea (4,335), obteniendo unos valores comprendidos entre tres y siete (4).

## **2.- ESCALA VISUAL ANALOGICA.**

Sus características son similares a las de la escala de Borg, aunque no permite identificar categorías (285,336). Es poco variable (337), sensible (338) y muy reproducible, salvo en esfuerzos submáximos (339). Sin embargo, tanto en sujetos sanos como pacientes con EPOC, su reproducibilidad es menor que la de la escala de Borg (340,341). De hecho, ésta última resulta reproducible en periodos muy largos, de hasta 40 semanas (342).

Se ha propuesto una modificación de la escala visual analógica, que consiste en una escala bipolar (343). Se trata de una línea horizontal de 40 cm, con las inscripciones "mucho mejor" y "mucho peor" en los extremos, y "sin cambios" en el centro. El sujeto señala en la escala la sensación actual y se puntúa en un rango de -100% ("mucho peor") a +100% ("mucho mejor") (344). La diferencia más pequeña apreciable es de 0,1 cm (0,5%), pero también resulta una medición variable (344).

### **3.- OTRAS ESCALAS.**

En Gran Bretaña, el "Medical Research Council" (345) desarrolló una escala de cinco puntos basada en el grado de intensidad requerido en diversas actividades físicas para producir disnea. Es poco utilizada.

El índice de disnea basal o índice de Mahler (346) consiste en la puntuación de tres categorías (intensidad del trabajo, magnitud del esfuerzo y deterioro funcional) en cinco grados (de cero a cuatro). La suma de las tres puntuaciones constituye el índice de disnea, que será tanto más próximo a cero cuanto más intensa sea ésta (346). Se trata de una medida reproducible (306) y comparable con otras escalas de disnea (346,347). Presenta una muy buena correlación con la desaturación en el test de la marcha durante seis minutos (6-"walking-test") (346) y con el máximo consumo de oxígeno en pacientes con EPOC (348) y enfermedad pulmonar intersticial (349).

### C. DISNEA DEL EMBARAZO.

La disnea constituye un síntoma muy frecuente en la gestante. Un 60-70% de las embarazadas sanas experimentan esta sensación (2). Se estima que un 50% de mujeres, sin historia de enfermedad cardiopulmonar, padecen disnea antes de las 19 semanas de gestación (350). A las 31 semanas, éste porcentaje se habrá incrementado al 76% (350).

Si bien, la descompensación de trastornos pulmonares o cardíacos previos (Tabla I) es una de las causas de disnea en la embarazada (2,351,352); sin embargo, en la mayoría de los casos no es posible identificar un motivo aparente para la sensación mencionada, por lo que se denomina disnea fisiológica (350).

#### 1.- Características diferenciales de la disnea fisiológica de la gestante.

El conocimiento del factor responsable, de su intensidad, de su cronología y la presencia de datos clínicos acompañantes permite diferenciar la disnea fisiológica de la producida por trastornos pulmonares o cardíacos (243,353).

La disnea de origen pulmonar está asociada con inflamación de la vía aérea e incremento de las resistencias, hipoxemia, hipercapnia, hipertensión pulmonar o edema pulmonar (354). El aumento de la presión venosa y capilar pulmonar es el mecanismo más habitual de la disnea de origen cardíaco (355).

La intensidad de la sensación percibida también difiere entre la disnea fisiológica y la cardíaca o pulmonar. La primera no interfiere con las actividades habituales (356), pero las otras limitan el ejercicio (352).

**Tabla I.- Causas pulmonares y cardíacas de disnea durante el embarazo.**

| <b><u>CARDIACAS</u></b>  | <b><u>PULMONARES</u></b>                                  |
|--|---|
| <b>1.- Enfermedad valvular.</b><br>- Estenosis mitral<br>- Insuficiencia mitral<br>- Prolapso mitral<br>- Estenosis aórtica.<br>- Insuficiencia aórtica.<br>- Estenosis pulmonar.    | <b>1.- Asma bronquial.</b>                                |
| <b>2.- Miocardiopatías.</b><br>- Periparto.<br>- Hipertrofica.<br>- Restrictiva.   | <b>2.- Enfermedad pulmonar obstructiva crónica.</b>       |
| <b>3.- Cardiopatía isquémica.</b>  | <b>3.- Fibrosis quística.</b>                             |
| <b>4.- Cardiopatías congénitas.</b><br>- Comunicación interauricular.<br>- Conducto arterioso persistente.<br>- Coartación aórtica.<br>- Aorta bicúspide.<br>- Tetralogía de Fallot. | <b>4.- Sarcoidosis.</b>                                   |
| <b>5.- Endocarditis infecciosa.</b>  | <b>5.- Hipertensión pulmonar primaria.</b>                |
| <b>6.- Miocarditis.</b>  | <b>6.- Tromboembolismo pulmonar.</b>                      |
|  | <b>7.- Embolismo de líquido amniótico.</b>                |
|  | <b>8.- Aspiración de contenido gástrico.</b>              |
|  | <b>9.- Infecciones respiratorias.</b>                     |
|  | <b>10.- Síndrome del distrés respiratorio del adulto.</b> |

La disnea debida a transtornos pulmonares o cardíacos es aguda, de carácter progresivo y severa (354). Por el contrario, la disnea fisiológica se desarrolla precozmente y mejora o se estabiliza a término (350,353).

No existe dato clínico alguno en asociación con la disnea fisiológica, mientras que son varios los hallazgos que se pueden considerar indicadores de disnea cardíaca o pulmonar (Tabla II) (352).

La ortopnea y la disnea paroxística nocturna reflejan insuficiencia del ventrículo izquierdo (357). También pueden acompañar a la disnea de origen pulmonar, aunque suelen asociarse con tos (352).

**Tabla II.- Principales indicadores de disnea cardíaca o pulmonar.**

| <u>INDICADORES PULMONARES</u>  | <u>INDICADORES CARDIACOS</u>   |
|--|--|
| <p><u>SINTOMAS.</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Disnea aguda, severa o progresiva.</li> <li>- Tos</li> <li>- Expectorcación.</li> <li>- Hemoptisis.</li> <li>- Ruidos respiratorios.</li> <li>- Ansiedad extrema, aguda.</li> <li>- Dolor torácico pleurítico.</li> </ul> <p><u>SIGNOS.</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Cianosis</li> <li>- Acropaquias.</li> <li>- Ingurgitación yugular prominente.</li> <li>- Sibilancias, roncus o crepitantes difusos.</li> <li>- Tiraje.</li> <li>- Evidencia de hipertensión pulmonar.</li> </ul> | <p><u>SINTOMAS.</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Disnea severa o progresiva</li> <li>- Ortopnea progresiva.</li> <li>- Disnea paroxística nocturna.</li> <li>- Hemoptisis.</li> <li>- Síncope con ejercicio.</li> <li>- Dolor torácico con ejercicio o emoción.</li> </ul> <p><u>SIGNOS.</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Cianosis.</li> <li>- Acropaquias.</li> <li>- Ingurgitación yugular prominente.</li> <li>- Soplo sistólico grado III ó IV.</li> <li>- Soplo diastólico.</li> <li>- Evidencia de hipertensión pulmonar.</li> <li>- Arritmia significativa.</li> <li>- Cardiomegalia global, o de alguna cámara aislada.</li> </ul> |

La presencia de tos descarta la disnea fisiológica (354). Cuando la tos es debida a hipertensión pulmonar, suele ser seca, irritativa, no productiva y empeora por la noche (352). Si se acompaña de esputos mucoides o purulentos, refleja un trastorno pulmonar (354).

El síncope en supino puede producirse en embarazos normales a término (352), pero cuando está en relación con el ejercicio u ocurre en decúbito lateral derecho, suele deberse a un problema cardíaco subyacente (352,357).

La auscultación de crepitantes difusos, roncus o sibilancias no es común en

gestaciones normales (352). Durante el embarazo, pueden existir mínimos crepitantes, pero únicamente en las bases pulmonares (357). La presencia de cianosis y acropaquias tampoco es característica de la gestación en mujeres sanas (357). La ingurgitación yugular puede ser un hallazgo leve y transitorio de embarazos normales; cuando se encuentra elevada de modo persistente, indica un ascenso patológico de la presión en la aurícula derecha (352). De igual modo, durante el embarazo puede existir un soplo sistólico leve, pero la auscultación de soplos sistólicos de mayor intensidad o diastólicos debe hacer sospechar la presencia de una enfermedad cardíaca asociada (357).

## 2.- Patogenia de la disnea fisiológica del embarazo.

Son varias las hipótesis que, hasta la fecha, han sido formuladas para tratar de explicar la disnea fisiológica de la gestante.

- Alteraciones en la mecánica ventilatoria. Inicialmente la disnea fue atribuida a un mayor trabajo respiratorio (226,358). Esta teoría se basaba en el aumento del consumo de oxígeno durante el embarazo (359). Proponía que, a causa de los cambios mecánicos experimentados, las gestantes necesitan más trabajo para realizar una respiración normal y, en consecuencia, tendrán un mayor consumo de oxígeno (226,358). El crecimiento uterino produce una expansión abdominal que dificulta los movimientos diafragmáticos y eleva la caja torácica, incrementando el ángulo subcostal y la circunferencia del tórax. La sobrecarga debilitaría a los músculos respiratorios, por lo que sería necesario un mayor trabajo para conseguir una respiración normal (358,360).

Sin embargo, existen muchos datos en contradicción con este mecanismo. Los cambios de la función pulmonar no resultan tan evidentes como para justificar la disnea (335). En el tercer trimestre de la gestación no se ha observado un incremento del esfuerzo muscular. De hecho, la presión transdiafragmática máxima no se eleva en ese momento (335).

El papel de la distensión abdominal también es muy discutible. Por fluoroscopia se ha observado que durante el embarazo existe un incremento de la excursión diafragmática, cuando la mujer se encuentra de pie (335). Sin embargo, el aumento del volumen corriente del tercer trimestre se produce a expensas de alteraciones de la caja torácica, no de la musculatura abdominal (231). Sólo hay un estudio realizado con mujeres grávidas sentadas, en el que se comparó las oscilaciones de la presión abdominal (medida mediante sonda gástrica) y del volumen abdominal entre el tercer trimestre y después del parto (335). En él, se atribuye cierta transcendencia a la distensión de la pared abdominal (335).

Por último, la disnea fisiológica del embarazo se presenta muy precozmente y al progresar el embarazo no aumenta, sino que se estabiliza (352). Todas estas consideraciones han dejado en entredicho el papel de los cambios de la mecánica ventilatoria en su patogenia.

- **Reducción de la transferencia gaseosa.** En un trabajo realizado hace algunos años, se observó que en las embarazadas con disnea se producía un descenso precoz y leve de la capacidad de transferencia gaseosa (243). Se consideró que, para compensar el defecto de difusión, se produciría un mayor trabajo respiratorio (243). Sin embargo,

estos hallazgos no han tenido confirmación en estudios posteriores.

- **Cambio en la percepción de la respiración normal.** Para que pacientes con enfermedades cardíacas o pulmonares comiencen a sentir dificultad respiratoria, el índice de disnea (ventilación minuto/máxima ventilación voluntaria) debe alcanzar un 35-50% (361). Sin embargo, en el embarazo, raramente supera el 15-20% (361). Esto ha llevado a considerar que, durante la gestación, los centros respiratorios tendrían una percepción exagerada del impulso motor respiratorio (207).

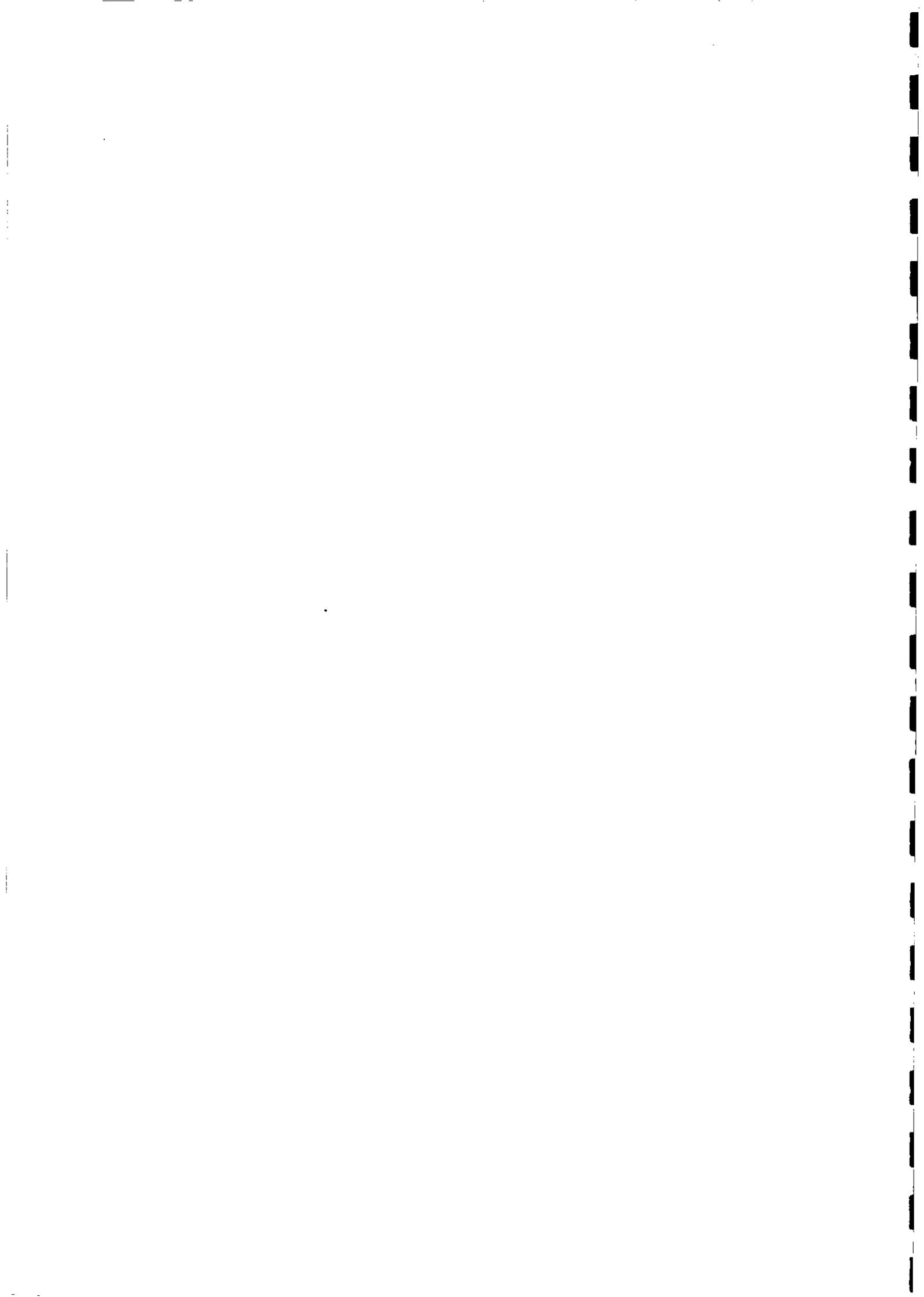
Los resultados de Field et al. (335) están en contradicción con esta hipótesis. Midieron, mediante el registro de la oscilación de presión esofágica inspiratoria, el impulso inspiratorio de trece embarazadas en el tercer trimestre y doce semanas después del parto. Comprobaron que la relación entre la oscilación de la presión esofágica y la puntuación en la escala de Borg no cambiaban entre el tercer trimestre y el post-parto, ni en reposo ni en ejercicio (335). Demostraron, por tanto, que durante el embarazo no existe una alteración en la percepción del esfuerzo inspiratorio (335).

- **Ventilación excesiva para las demandas de oxígeno.** Las mujeres grávidas con disnea tienen una mayor ventilación y una menor presión alveolar de CO<sub>2</sub> (243,362). Estos hallazgos han permitido considerar que la disnea fisiológica estaría originada por una disociación ventilación/consumo de oxígeno; es decir, por una ventilación excesiva para las demandas de oxígeno (350).

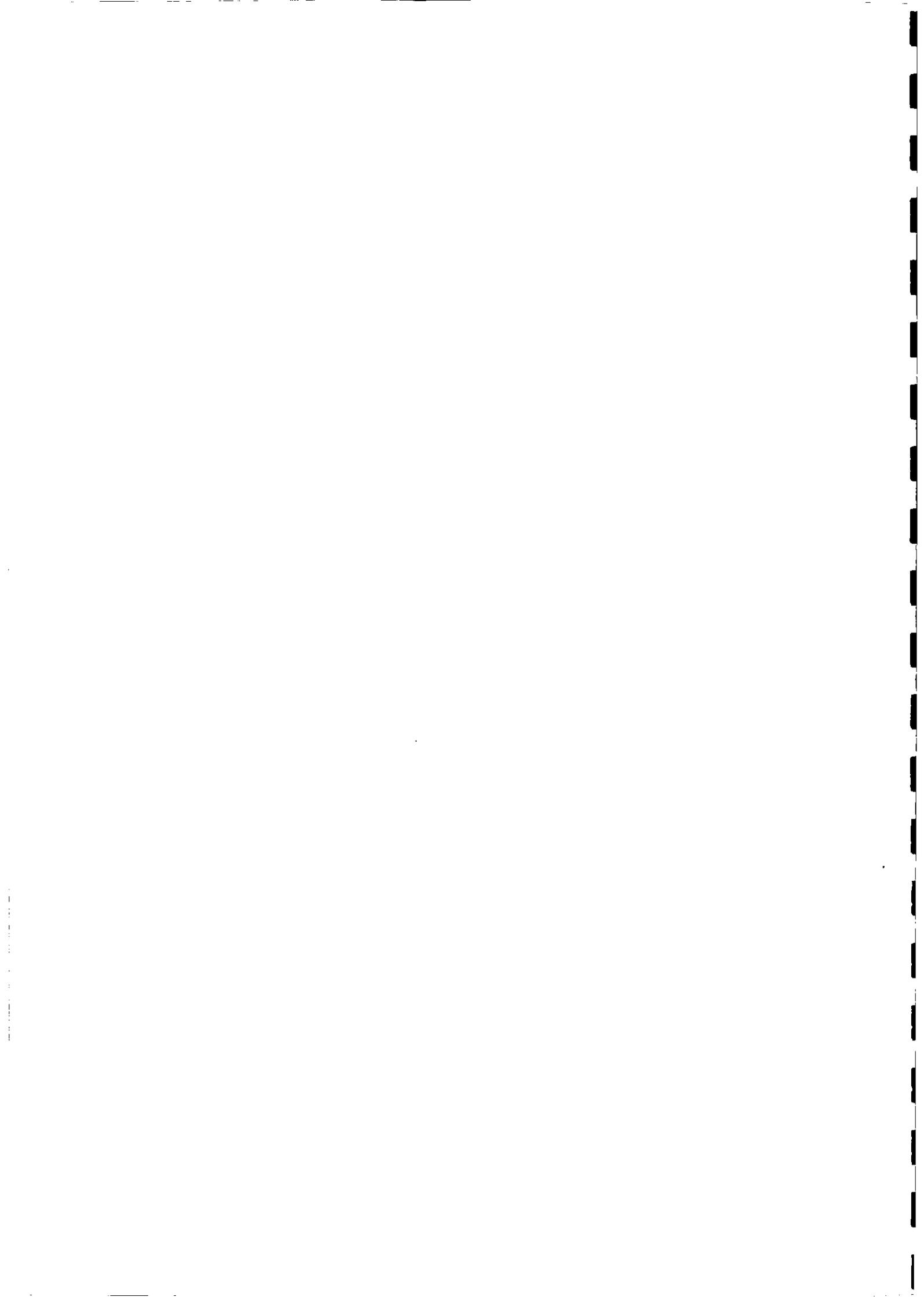
El incremento en la producción de CO<sub>2</sub> podría ser una de las explicaciones para la excesiva ventilación (255). Sin embargo, la mayoría de los autores la atribuyen a la

hiperventilación alveolar característica del embarazo (207,350,353). Como ya se ha mencionado en secciones anteriores, se considera que el aumento desproporcionado de la ventilación podría ser producido por efectos centrales de la progesterona (207,243,350,356).

En nuestro conocimiento, no existe estudio alguno en el que se haya valorado el control químico de la respiración de mujeres grávidas en función de la presencia o no de disnea. Únicamente Gilbert y Auchincloss (353) comprobaron que la respuesta ventilatoria al estímulo hipercápnico en estado estable durante el puerperio era mayor en las mujeres que habían tenido disnea durante la gestación.



### **III. PACIENTES Y METODOS.**



## **I.- SUJETOS ESTUDIADOS.**

La selección de voluntarias para ser incluidas en el estudio se realizó de modo consecutivo desde septiembre de 1992 hasta marzo de 1993. Fueron consideradas las mujeres atendidas en las Consultas de Obstetricia del Area Sanitaria V de la Comunidad Autónoma de Madrid, de acuerdo a los siguientes criterios.

### **A. Criterios de inclusión.**

- Diagnóstico de embarazo (Gravin-test positivo).
- Tiempo de amenorrea inferior a diez semanas.
- Autorización de cada participante.

### **B. Criterios de exclusión.**

- Embarazo de medio-alto riesgo, según los criterios de Botella y Clavero (Tabla III) (363).
- Sospecha clínica de asma bronquial, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, fibrosis quística, sarcoidosis, hipertensión pulmonar primaria, síndromes de hiper o hipoventilación o síndrome de apnea del sueño.
- Historia sugestiva de enfermedad cardíaca (Tabla I).
- Disnea previa al embarazo.
- Trastornos neurológicos (incluyendo antecedentes de migraña y crisis epilépticas) o neuromusculares.
- Enfermedades hematológicas.

- Tratamiento antihistamínico u hormonal.
- Consumo de drogas estimulantes.

**Tabla III.- Criterios para la valoración del riesgo del embarazo propuestos por Botella y Clavero (363).**

|                                      |       |                          |    |
|--------------------------------------|-------|--------------------------|----|
| <u>Edad</u>                          |       | <u>Paridad.</u>          |    |
| < 15 años                            | 10    | 0 gestaciones            | 5  |
| 15-19 años                           | 5     | 4-6 gestaciones          | 10 |
| 35-39 años                           | 15    | > 7 gestaciones          | 20 |
| > 40 años                            | 30    |                          |    |
| <u>Alteraciones obstétricas.</u>     |       | <u>Embarazo actual.</u>  |    |
| Abortos                              | 15-30 | < 38 semanas             | 30 |
| Partos prematuros                    | 20-35 | > 42 semanas             | 50 |
| Partos distócicos                    | 20-30 | Presentación anómala     | 20 |
| Cesáreas anteriores                  | 20-40 | Gestación múltiple       | 30 |
| Estenosis pélvicas                   | 30    | Hemorragia 3 trimestre   | 40 |
| Fetos malformados                    | 20-50 | Amenaza de aborto        | 30 |
| Fetos muertos                        | 40-80 | Amen. parto prematuro    | 30 |
| Esterilidad tratada                  | 50    | Rotura precoz bolsa      | 40 |
|                                      |       | Inmunización Rh          | 60 |
| <u>Antecedentes embarazo actual.</u> |       | Operaciones sobre útero  | 20 |
| > 20 cig/día                         | 30    | Toxemia grave            | 80 |
| Alcoholismo                          | 30    | Toxemia leve             | 50 |
| Obesidad (> 100 Kg)                  | 30    | Diabetes mellitus        | 50 |
| Sífilis                              | 30    | Prediabetes              | 30 |
| Toxoplasmosis                        | 40    | Anemia (Hb < 8 gr/dl)    | 30 |
|                                      |       | Alta exposición rayos X  | 30 |
|                                      |       | Baja exposición rayos X  | 5  |
|                                      |       | Anestesiada              | 30 |
|                                      |       | Rubéola y otras viriasis | 30 |
|                                      |       | Meconio                  | 50 |

-----  
 > 20: No hay riesgo  
 20-40: Bajo riesgo  
 40-70: Mediano riesgo  
 > 70: Alto riesgo  
 -----

### C. Criterios de salida del estudio.

- Complicaciones obstétricas.
- Falta de colaboración.
- Alteración patológica de la mecánica pulmonar, definida como volúmenes pulmonares estáticos o dinámicos inferiores al 80% de su valor teórico.
- Reducción de la capacidad de transferencia de monóxido de carbono a cifras inferiores al 80% de su valor de referencia.

- Anemia, con una concentración de hemoglobina inferior a 10 g/dl.
- Infección respiratoria en las tres semanas anteriores a cada exploración.

En función de los criterios referidos, fueron incluidas en este proyecto treinta y cinco gestantes, doce de las cuales no completaron el estudio. Las causas de abandono fueron las siguientes:

- Falta de colaboración, por negarse a acudir a las revisiones: once casos. Nueve lo hicieron después de la segunda visita y dos después del parto.

- Complicación obstétrica: un embarazo ectópico, confirmado por ecografía después de la primera exploración.

El estudio fue finalizado por 23 gestantes, cuyas características generales (media  $\pm$  desviación estándar y rango) fueron:

- Edad:  $29 \pm 3$  (24-39) años.
- Talla:  $159 \pm 4$  (153-170) cm.
- Peso postparto:  $58 \pm 7$  (47-77) Kg.
- Partos previos:  $0.39 \pm 0.78$  (0-3).

De todas ellas, once (48%) eran fumadoras y también once (48%) referían disnea, siendo cuatro de ellas fumadoras.

## **2.- PROTOCOLO DEL ESTUDIO.**

### **A. Diseño.**

Para intentar establecer los objetivos enunciados en el primer capítulo, se planteó este trabajo, prospectivo y longitudinal. Cada gestante era estudiada en tres períodos de su embarazo y una vez finalizado el mismo, ejerciendo como su propio control. En ningún caso, las participantes conocían la hipótesis u objetivos, para evitar inferencias psicógenas.

Con el fin de poder realizar comparaciones entre las distintas fases del embarazo se requiere que el número de casos recogidos sea superior en uno al número de determinaciones realizadas de modo secuencial (364). En nuestro caso, por tanto, para cumplir el primer objetivo sería necesario un mínimo de cinco pacientes.

### **B. Procedimientos.**

Antes de ser incluidas definitivamente en el estudio, a todas las participantes se les realizó historia clínica y exploración física, encaminadas a descubrir alguna causa de exclusión, así como un electrocardiograma y una analítica rutinaria (hemograma, bioquímica y elemental de orina). Una vez completadas estas pruebas y descartado cualquier motivo de exclusión, se comenzó el estudio propiamente dicho.

Cada embarazada fue citada en el Laboratorio de Exploración Funcional Respiratoria del Servicio de Neumología del Hospital "La Paz" en cuatro ocasiones: a las 12 (TM1), 24 (TM2) y 36 semanas de gestación (TM3) y cuatro meses después del parto (PP).

En cada visita se practicaban, siempre en este mismo orden, los siguientes procedimientos o determinaciones:

- Extracción de sangre venosa.
- Peso y talla.
- Puntuación de la disnea.
- Curva flujo-volumen.
- Pletismografía.
- Capacidad de transferencia de monóxido de carbono.
- Presiones respiratorias máximas estáticas.
- Consumo de oxígeno en reposo.
- Patrón respiratorio.
- Presión de oclusión en boca ( $P_{0,1}$ ).
- Estimulación hipóxica isocápnica progresiva.
- Estimulación hipercápnica hiperóxica progresiva.

Todas las pruebas se llevaron a cabo de modo secuencial, por la mañana. La diferencia horaria nunca fue superior a dos horas, para evitar el efecto de la variación diurna sobre la sensibilidad y umbral de respuesta a la hipercapnia y a la hipoxia (365). La temperatura del Laboratorio de Exploración Funcional Respiratoria se mantuvo siempre constante.

El patrón respiratorio fue registrado tras un período de reposo de treinta minutos. La estimulación hipercápnica hiperóxica progresiva se efectuó una hora después de finalizado el estímulo hipóxico isocápnico progresivo. El motivo de este intervalo radica

en que un período de cinco minutos de hipoxia incrementa la sensibilidad al CO<sub>2</sub> durante cuarenta minutos (366), mientras que después de la estimulación hipercápnica, la ventilación continúa elevada durante horas e incluso días (136).

Las determinaciones de los parámetros respiratorios fueron efectuadas con las mujeres sentadas. Se les indicó que no consumieran té, café, alcohol o cualquier tipo de comida doce horas antes de cada estudio. Se prohibió fumar en las dos horas previas. De igual modo, el ejercicio físico realizado dos horas antes de cada visita nunca fue superior al habitual. Por último, se les recomendó vaciar la vejiga urinaria antes de iniciar las pruebas.

### **C. Aspectos éticos.**

Todas las mujeres incluídas en este protocolo tenían la autorización de su obstetra.

Para la inclusión en el estudio, fue necesario que toda participante firmase su consentimiento informado. El proyecto de investigación y la hoja de información fueron previamente aprobados por el Comité de Ensayos Clínicos del Hospital "La Paz" (Apéndice 1).

### **3.- METODOS EMPLEADOS.**

#### **A. Determinaciones analíticas.**

Se realizaron en el Laboratorio de Bioquímica y en el Laboratorio Central del Hospital "La Paz", según el procedimiento rutinario. La hemoglobina sérica fue determinada mediante un método colorimétrico y las concentraciones séricas de progesterona y estradiol mediante radioinmunoensayo.

#### **B. Puntuación de la disnea.**

Para evaluar la sensación de disnea, cuando existía, se utilizó la escala de Borg modificada o CR-60 (Fig. 14) (327). Se instruyó a las participantes para que no confundiesen disnea con otras sensaciones desagradables como tos, opresión torácica, irritación nasal, irritación de garganta o pesadez de piernas. Después se colocaba la escala frente a la voluntaria y se le instaba a señalar dónde se situaba su sensación de dificultad respiratoria.

#### **C. Curva flujo-volumen.**

Para su realización se empleó el sistema MasterLab-body, versión 3.2, de Jaeger. Dicho equipo cumple todas las especificaciones requeridas por la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR) (367) y por la "American Thoracic Society" (ATS) (368). Siguiendo las recomendaciones de la SEPAR (367) y de la ATS (368) se efectuó una calibración diaria con una jeringa de tres litros.

El procedimiento seguido para la realización de la curva flujo-volumen fue el

descrito por la SEPAR (367). Después de un período de reposo de 15 minutos, se indicaba a las participantes que se sentasen cómodas, erectas y sin cruzar las piernas. Se les instruía previamente sobre la maniobra a realizar y se les colocaba una pinza nasal. Se efectuaban un mínimo de tres maniobras de capacidad vital forzada satisfactorias y un máximo de ocho.

La selección de los valores de capacidad vital forzada (FVC) y volumen espiratorio forzado en un segundo (FEV<sub>1</sub>) se hizo automáticamente, según la normativa de la ATS (mejor resultado de las tres maniobras satisfactorias, que no exceda al siguiente en más del 5% ó 100 ml) (368). El resultado fue convertido a condiciones BTPS (369).

Se utilizaron los valores de referencia propuestos por la Comunidad Europea del carbón y del acero (CECA) (370).

#### **D. Pletismografía corporal.**

Se llevó a cabo mediante el sistema MasterLab-body, versión 3.2, de Jaeger. Se trata de un pletismógrafo de volumen constante que cumple todas las especificaciones requeridas por la "European Respiratory Society" (ERS) (369). El neumotacógrafo e integrador para registrar el volumen corriente fueron calibrados diariamente, con una jeringa de tres litros.

Después de un tiempo de reposo de 15 minutos y de familiarizar a cada voluntaria con el procedimiento, se llevó a cabo la determinación, según las recomendaciones de la ERS (369). Se instaba a las pacientes a realizar movimientos respiratorios contra la vía ocluida a una frecuencia respiratoria no superior a 1 seg<sup>-1</sup>

(371). Después se efectuaba una maniobra de volumen de reserva espiratoria (ERV), seguida por otra de capacidad inspiratoria (IC). El volumen de gas intratorácico se midió a nivel de capacidad residual funcional (FRC). La media de, al menos tres determinaciones con una variación menor del 10% con respecto al valor máximo, fue considerada como FRC. La capacidad pulmonar total (TLC) se estableció mediante la suma de la FRC y la IC. El volumen residual (RV) fue calculado restando a la TLC la capacidad vital inspiratoria (VC).

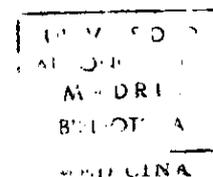
La resistencia de la vía aérea ( $R_{aw}$ ) fue determinada mediante el procedimiento pletismográfico clásico (372).

Todos los volúmenes pulmonares fueron convertidos a condiciones BTPS (369). Como valores de referencia se utilizaron los propuestos por la CECA (370).

#### E. Capacidad de transferencia gaseosa.

La determinación del factor de transferencia o capacidad de transferencia de monóxido de carbono (TLCO) se realizó mediante el sistema MasterLab-body, versión 3.2. de Jaeger, por la técnica de respiración única clásica ("single-breath"). Las especificaciones y calibración del equipo, así como el procedimiento de medida se ajustaron a las recomendaciones de la ERS (373). La mezcla gaseosa empleada estaba constituida por 0,28% de CO, 9,5% de He y el resto de aire.

La TLCO fue expresada en ml/min/mmHg. Los valores de referencia fueron los propuestos por Cotes (374).



## **F. Presiones respiratorias máximas estáticas.**

### **1.- Equipo:**

- Manómetro Sibelmed-163, Barcelona. Consta de un transductor de presión basado en un semiconductor que presenta una exactitud del  $\pm 0,5\%$  y una linealidad de escala entre 0-300 cmH<sub>2</sub>O. Su sensibilidad permite discernir incrementos de 1 cmH<sub>2</sub>O. El coeficiente de variación de las lecturas es de 1,5% (375). Dispone de monitor digital y salida analógica.
- Boquilla tipo submarinista.
- Dispositivo manual que permite la respiración espontánea, con entrada y salida del aire a la atmósfera, cierre y conexión al manómetro. Posee un orificio de 0,7 mm de diámetro, para evitar artefactos por los músculos bucinadores.

### **2.- Procedimiento.**

Se le indica a la embarazada que se siente y se le coloca una pinza nasal. Para determinar la presión espiratoria máxima (PEM) se le ordena que realice una inspiración máxima hasta el nivel de TLC. Se acciona el dispositivo manual para conectar la pieza bucal al manómetro e, inmediatamente después, se le solicita que efectúe una espiración máxima. La duración mínima de la maniobra debe ser de tres segundos, sin exceder los cinco (376).

Para registrar la presión inspiratoria máxima (PIM), se cierra la válvula a volumen residual y se pide a la paciente que realice una inspiración máxima. La duración mínima de la maniobra debe ser igualmente de tres segundos, sin exceder los cinco (376).

Se efectúan un mínimo de seis maniobras técnicamente correctas, requiriéndose

que tres de ellas no difieran en  $\pm 5\%$ . En cada maniobra, se elige como válida la máxima presión alcanzada tras el primer segundo. El mayor valor obtenido de PIM y PEM fue seleccionado (377). Entre maniobras, la participante descansa un mínimo de un minuto y entre la determinación de la PEM y de la PIM alrededor de cinco minutos.

### G. Consumo de oxígeno en reposo.

#### 1.- Equipo:

- Válvula de doble vía.
- Neumotacógrafo Jaeger 276, con transductor de presiones en rango fisiológico ( $\pm 5$  kPa) y amplificador de señal (precisión:  $\pm 0,1\%$ ).
- Registrador gráfico Hewlett Packard, con velocidad del papel entre 0,25-50 mm/seg.
- Bolsa de Douglas para mezcla de gas espirado (Jaeger, 720204), de quince litros.
- Analizador de gases Fukuda Sangyo RE-3000. Posee un analizador de  $\text{CO}_2$  por el método de absorción de infrarrojos y otro analizador de  $\text{O}_2$  por el método del electrodo polarográfico. Rango de  $\text{CO}_2$  de 0 a 10,0% y de  $\text{O}_2$  de 0 a 100%. Precisión del 2% para el  $\text{CO}_2$  y del 1% para el  $\text{O}_2$ . Velocidad de respuesta de 150 msec para el  $\text{CO}_2$  y de 10 seg para el oxígeno. Salida analógica y digital, continua o "end-tidal" para el  $\text{CO}_2$  y sólo continua para el  $\text{O}_2$ . Rango de presiones del manómetro incorporado: 560-960 mmHg. Se calibra diariamente con una bala de nitrógeno puro y con otra bala de gas que contiene 4%  $\text{CO}_2$ , 16%  $\text{O}_2$  y el resto  $\text{N}_2$ .

- Conexiones y tubos.

## 2.- Procedimiento y cálculo.

Las determinaciones se realizan con las pacientes sentadas, después de treinta minutos de reposo. Se les coloca una pinza nasal y se les indica que respiren a través de una boquilla durante cinco minutos. En los últimos cuatro se registra la ventilación y la concentración de oxígeno espirado. El consumo de oxígeno se calcula mediante las ecuaciones descritas por Jones (378). El resultado se convierte a condiciones STPD y se expresa en ml/min.

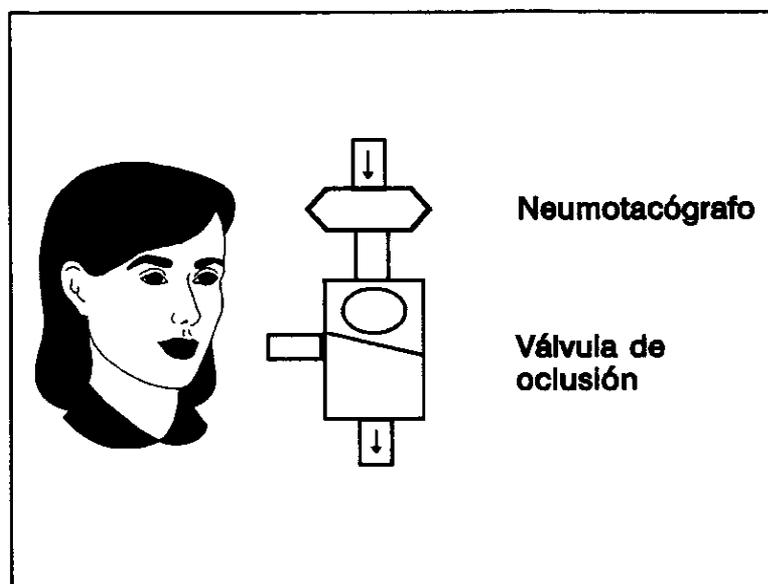
## H. Patrón respiratorio.

### 1.- Equipo.

Para la determinación del patrón respiratorio y de la  $P_{0,1}$  se utiliza un sistema como el representado en el esquema de la Fig. 15. Consiste en:

- Boquilla.
- Válvula de oclusión (Inflatable-ballom<sub>TM</sub> type. Series 9300. Hans Rudolph).  
Dado que para el registro del patrón respiratorio no se acciona en momento alguno el dispositivo de oclusión, se comporta únicamente como una válvula de inspiración-espriación. Sus especificaciones se describirán al detallar el procedimiento de registro de la presión de oclusión.
- Neumotacógrafo (Jaeger 276), con transductor de presiones en rango fisiológico ( $\pm 5$  kPa) y amplificador de señal (precisión:  $\pm 0,1\%$ ).

El espacio muerto de este sistema es de 173 ml y la resistencia inspiratoria para un flujo de 100 l/min de 1,1 cmH<sub>2</sub>O/l/seg.



**Figura 15.** - Sistema utilizado para medir el patrón respiratorio y la presión de oclusión.

Para la medición del espirograma se utiliza el "software" "Respiratory drive P0.1" del equipo MasterLab-body, versión 3.2, de Jaeger, instalado sobre un soporte informático Microsoft Windows 2.2, con ordenador IBM-PS/2 PC 286. El flujo es medido a través del gradiente de presiones en el neumotacógrafo y el volumen es determinado por integración de la señal de flujo. Se considera tiempo inspiratorio el intervalo durante el que se registra un flujo inspiratorio. El punto cero y la amplificación son balanceados por el microprocesador.

## 2.- Procedimiento.

El método empleado por nuestro grupo de trabajo para determinar el patrón respiratorio ha sido descrito en ocasiones precedentes (98,153,154,156,160,174). Después de un período de reposo de treinta minutos, y con la vejiga vacía, la embarazada se sienta en una silla con soportes para brazos y pies. Se le coloca una pinza

nasal y se le indica que respire a través de la boquilla del sistema descrito (Fig. 15). Una vez que se ha estabilizado el trazado del espirograma, circunstancia que habitualmente acontece en menos de cuatro minutos, se procede al registro de los parámetros del patrón respiratorio durante diez minutos. El sistema informático proporciona valores medios del volumen corriente ( $V_T$ ), tiempo inspiratorio ( $T_i$ ) y tiempo total ( $T_{tot}$ ) de ciclos de 15 segundos. Los tiempos respiratorios son expresados en segundos y el volumen corriente en litros, una vez convertido a condiciones BTPS.

### 3.- Cálculos.

Se recogen los parámetros  $V_T$ ,  $T_i$  y  $T_{tot}$  de diez ciclos de quince segundos en intervalos de un minuto. La media de los diez registros es considerada como el valor definitivo (98). A partir de estos parámetros se calculan los siguientes (98,153,154,156,160,174):

- Tiempo espiratorio ( $T_e$ ):  $T_{tot} - T_i$ .
- Frecuencia ( $f$ ):  $(1/60) \cdot T_{tot}$
- Ventilación minuto ( $V_E$ ):  $V_T \cdot f$
- Flujo inspiratorio medio:  $V_T/T_i$
- Fracción inspiratoria o relación  $T_i/T_{tot}$

### 4.- Reproducibilidad y valores normales.

Los parámetros del patrón respiratorio determinados en nuestro Laboratorio han mostrado reproducibilidad significativa, según los criterios de la "British Standards Institution" (379). El coeficiente de reproducibilidad para el volumen corriente es de 0,07 l.

Los valores medios obtenidos en voluntarios sanos no fumadores son:  $V_T$   $0,73 \pm 0,29$  l;  $T_i$   $1,42 \pm 0,53$  seg;  $T_{tot}$   $4,12 \pm 1,78$  seg;  $f$   $22,5 \pm 7,1$   $\text{seg}^{-1}$ ;  $V_E$   $20,4 \pm 18,1$  l/min;  $T_i/T_{tot}$   $0,50 \pm 0,17$  y  $V_T/T_i$   $0,55 \pm 0,17$  l/seg (153).

### I. Presión de oclusión en boca.

#### 1.- Equipo. (Fig. 15).

- Boquilla y neumotacógrafo. Descritos en el apartado anterior.
- Válvula de oclusión: Inflatable-ballom<sub>TM</sub> type. Series 9300. Hans Rudolph, Kansas City. Dispone de una válvula de doble vía (modelo 9327) con un balón de oclusión en la rama inspiratoria, que se infla con aire sintético a 34,5-41,4 kPa. La oclusión se realiza mediante un interruptor manual (modelo 9301), a través de un tubo de 6,4/3,2 mm de diámetro externo/interno. El tiempo de inflación-deflación es de 165 mseg.
- Transductor diferencial de presiones: modelo DWD, Jaeger. Mantiene un rango de presión lineal de 5-700 Pa; sensibilidad de 2 mV/Pa; máximo error 1%, a frecuencia cero y máximo rango de presión admisible  $\pm 5$  kPa.
- Amplificador de presión: modelo PT, Jaeger. Rango de frecuencia: 0-1 Hz. Rango de presiones: 0,5-100 Pa. Precisión:  $\pm 0,1\%$ .
- Registrador gráfico Hewlett-Packard, con velocidad del papel desde 0,25 a 50 mm/seg.

La presión es medida en la boca. Una vez amplificada la señal, se recoge en el registrador gráfico a una velocidad de 50 mm/seg.

Antes de iniciar cada registro, el sistema es calibrado mediante un fuelle de

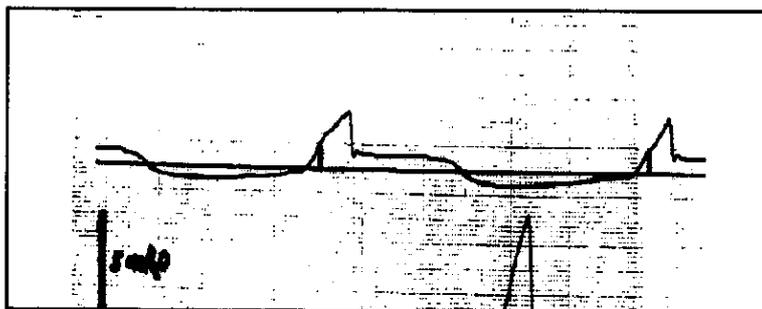
precisión que genera una presión de cinco  $\text{cmH}_2\text{O}$ .

## 2.- Procedimiento.

La presión de oclusión en boca a los 100 mseg. del inicio de la inspiración ( $P_{0,1}$ ) se midió según el clásico método de Whitelaw (116). Para ello, las pacientes respiran, con una pinza nasal, a través de la boquilla conectada a la válvula de oclusión. En la espiración, se ocluye la vía inspiratoria durante al menos 500 mseg, a intervalos aleatorios y sin el conocimiento de las pacientes: el mando de oclusión es silencioso y se mantiene fuera de la vista de éstas, al igual que el registro gráfico de presión.

La  $P_{0,1}$  se mide manualmente desde el nivel de presión teleespiratoria, y se expresa en  $\text{cmH}_2\text{O}$  (Fig. 16) (98,153). El valor definitivo de la  $P_{0,1}$  se calcula hallando la media de cinco maniobras reproducibles y de morfología correcta (118).

La impedancia inspiratoria efectiva se calcula dividiendo la  $P_{0,1}$  por el flujo inspiratorio medio (89).



**Figura 16.- Registro gráfico de la presión en boca con dos maniobras de oclusión. La señal de la izquierda corresponde a 5  $\text{cmH}_2\text{O}$ .**

### 3.- Reproducibilidad y normalidad.

La determinación de la  $P_{0,1}$  realizada en el Laboratorio de Exploración Funcional Respiratoria del Hospital "La Paz", según el procedimiento reseñado, resulta reproducible, con un coeficiente de reproducibilidad de  $0,2 \text{ cmH}_2\text{O}$ . El valor medio de la  $P_{0,1}$  de voluntarios sanos en nuestro Laboratorio es  $1,34 \pm 0,33 \text{ cmH}_2\text{O}$ .

## J. Estimulación hipóxica isocápnic progresiva.

### 1.- Equipo.

#### a) Circuito de reinhalación (Fig. 17).

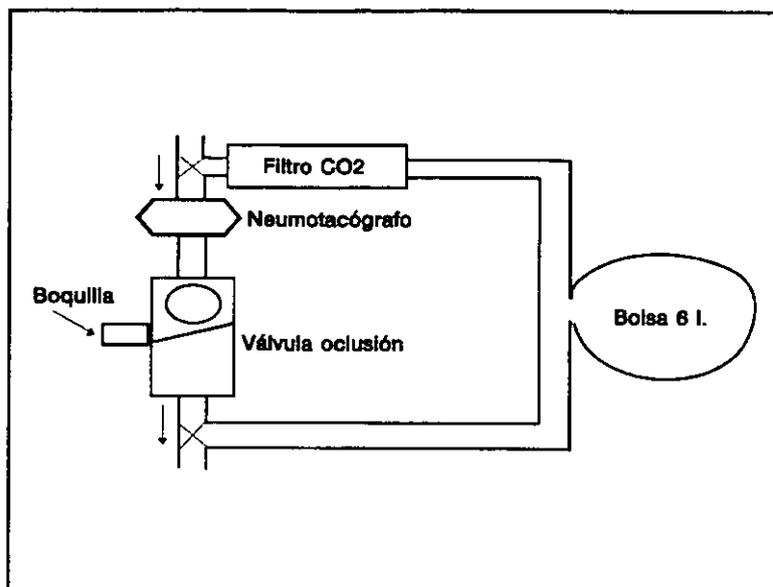
- Boquilla.
- Válvulas de doble vía (Jaeger, 720097).
- Tubos flexibles de 38 mm de diámetro y 60 cm de longitud (Jaeger, 720211).
- Neumotacógrafo (Jaeger 276).
- Filtro-absorbedor de  $\text{CO}_2$  (Jaeger, 892403).
- Bolsa de seis litros, rellena de gas sintético: 7%  $\text{CO}_2$ , 21%  $\text{O}_2$  y resto nitrógeno.

El espacio muerto del sistema es 198 ml y la resistencia inspiratoria  $1,1 \text{ cmH}_2\text{O/l/seg}$  a un flujo de 100 l/min.

#### b) Sistemas de medida.

- Ventilación: Neumotacógrafo 276 Jaeger, de donde parte la señal a un equipo Body-test, Jaeger, compuesto por un transductor de presiones ( $\pm 5 \text{ kPa}$ ),

integrador y amplificador ( $\pm 0,1\%$ ). El equipo es calibrado, antes de realizar cada registro, mediante seis emboladas con una jeringa de precisión de un litro.



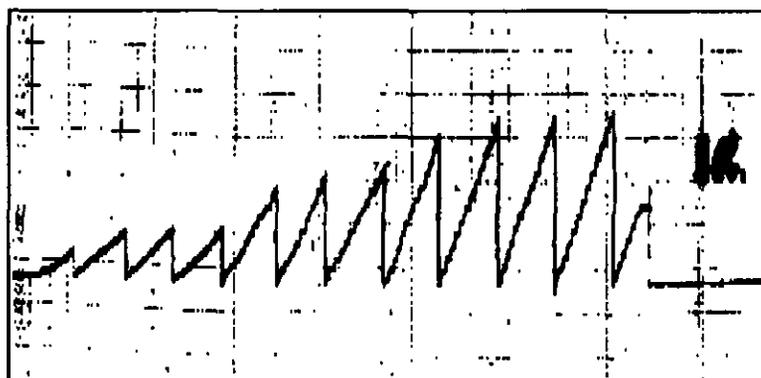
*Figura 17.- Representación esquemática del circuito de reinhalación para el estímulo hipóxico isocápnic progresivo.*

- Presión de oclusión en boca: Válvula de oclusión (series 9300, Hans-Rudolph). Transductor de presiones en rango fisiológico (DWD, Jaeger) y amplificador de presión (módulo PT, Jaeger). Las especificaciones y calibración de este sistema han sido descritas anteriormente.
- Gases espirados: Se analiza la muestra en la boquilla mediante el analizador de gases Fukuda Sangyo RE-3000, cuyas especificaciones y calibración ya han sido referidas. Se selecciona el registro de  $P_{ET}CO_2$  y presión inspirada de oxígeno ( $P_I O_2$ ).
- Saturación arterial de oxígeno: Se utiliza un pulsioxímetro Pulsox-7, Minolta,

colocado en el dedo índice. Escala de medición: 0-100% SaO<sub>2</sub>; precisión entre 50-100% SaO<sub>2</sub>: ± 2%; tiempo de respuesta: 5 seg; salida digital en pantalla de cristal líquido y analógica. La calibración de la SaO<sub>2</sub> 100% se realiza respirando oxígeno puro.

c) Lectura y registro gráfico.

- Lectura digital de P<sub>ET</sub>CO<sub>2</sub>, P<sub>I</sub>O<sub>2</sub> y SaO<sub>2</sub>.
- Registro gráfico de ventilación, P<sub>ET</sub>CO<sub>2</sub>, P<sub>I</sub>O<sub>2</sub> y SaO<sub>2</sub> en registrador de cuatro canales Hellige-218088 (Body-test, Jaeger). La ventilación se muestra en modo acumulado (Fig. 18), siendo la velocidad del trazado de 0,25 mm/seg.



**Figura 18.- Registro de la ventilación acumulada durante un procedimiento de reinhalación. La señal de la derecha corresponde a 6 litros.**

- Registro gráfico de presión en boca: registrador Hewlett-Packard, con una velocidad de 50 mm/seg.

## 2.- Procedimiento.

La estimulación hipóxica isocápnica progresiva se realizó según el método descrito por Rebuck y Campbell (7). Las gestantes permanecían confortablemente sentadas durante diez minutos. A continuación, comienzan a respirar, con una pinza nasal, a través del circuito conectado al aire ambiente, hasta que la  $P_{ET}CO_2$  se estabiliza ( $\pm 1$  mmHg), lo que sucede habitualmente en menos de cinco minutos. Inmediatamente después, se accionan las válvulas de doble vía al final de una espiración normal, de modo que las pacientes empiezan a reinhalar del circuito cerrado. Se les aconseja que efectúen tres respiraciones iniciales profundas, para facilitar la mezcla, y que sigan respirando normalmente. Se registra de forma continua la  $P_{ET}CO_2$  para asegurar que se mantiene constante ( $\pm 2$  mmHg). Si es necesario, se añade al circuito  $CO_2$  al 100%.

Se realiza un registro continuo de la ventilación, de la  $SaO_2$  y de las  $P_{ET}CO_2$  y  $P_I O_2$ . La válvula de oclusión se acciona a intervalos aproximados de quince segundos (Fig. 19).

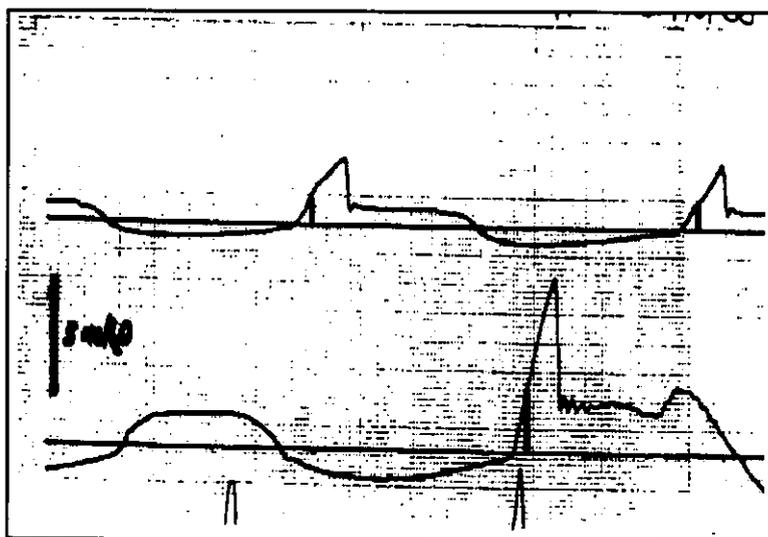


Figura 19.- Registro de la presión en boca con varias maniobras de oclusión durante el estímulo hipóxico isocápnico progresivo.

Se finaliza la prueba cuando la SaO<sub>2</sub> desciende por debajo del 80% o cuando la P<sub>i</sub>O<sub>2</sub> es inferior a 90 mmHg. Generalmente, esto sucede en cuatro o cinco minutos.

### 3.- Medidas y cálculos.

La ventilación (V<sub>E</sub>) se mide manualmente y se expresa en condiciones BTPS. La P<sub>o,1</sub> se mide también de modo manual, según se ha descrito con anterioridad.

Se representa la V<sub>E</sub> (l/min) y la P<sub>o,1</sub> (cmH<sub>2</sub>O) frente a la SaO<sub>2</sub> (%). Mediante el método de los mínimos cuadrados, se calculan las ecuaciones de regresión lineal para la ventilación y la P<sub>o,1</sub>:

$$V_E = - b (\text{SaO}_2 - \text{intercepción eje X})$$

$$P_{o,1} = - b (\text{SaO}_2 - \text{intercepción eje X})$$

Los parámetros b corresponden a las pendientes V<sub>E</sub>/SaO<sub>2</sub> y P<sub>o,1</sub>/SaO<sub>2</sub>, que informan de la sensibilidad del cuerpo carotideo a la hipoxia (7).

### 4.- Reproducibilidad y valores normales.

Este procedimiento resulta reproducible en nuestro Laboratorio, con un coeficiente de reproducibilidad para la pendiente V<sub>E</sub>/SaO<sub>2</sub> de 0,1 l/min/%.

Los valores medios en sujetos normales obtenidos por nuestro grupo son: V<sub>E</sub>/SaO<sub>2</sub> 0,68 ± 0,1 l/min/% y P<sub>o,1</sub>/SaO<sub>2</sub> 0,31 ± 0,08 cmH<sub>2</sub>O/%.

### **K. Estimulación hipercápnica hiperóxica progresiva.**

#### **1.- Equipo.**

El circuito de reinhalación (Fig. 17), los sistemas de medición y el modo de lectura y registro gráfico son similares a los del test hipóxico isocápnico progresivo, con algunas salvedades. No se intercala el filtro/absorbedor ni la fuente de CO<sub>2</sub>. La mezcla de gas con el que se llena el circuito está compuesta por 7% CO<sub>2</sub> y el resto de oxígeno. Además, no se registra la SaO<sub>2</sub>.

#### **2.- Procedimiento.**

El estímulo hipercápnico hiperóxico progresivo se lleva a cabo de acuerdo a la descripción de Read (6). Las mujeres permanecen sentadas, en reposo, una hora antes de someterlas a esta última prueba. Se les coloca una pinza nasal y se les indica que respiren a través del circuito, que se mantiene conectado al aire ambiente hasta que la P<sub>ET</sub>CO<sub>2</sub> se estabiliza ( $\pm 1$  mmHg). En ese momento se cierra el circuito para comenzar la reinhalación. Se registra de modo continuo la ventilación acumulada y la P<sub>ET</sub>CO<sub>2</sub>. De igual modo, aproximadamente cada quince segundos, se acciona la válvula de oclusión para realizar un registro de la P<sub>0,1</sub>.

La prueba se continúa hasta que la P<sub>ET</sub>CO<sub>2</sub> aumenta 10 mmHg sobre el valor de la meseta inicial de la reinhalación o bien alcanza los 64 mmHg, lo que suele suceder en menos de cinco minutos.

### 3.- Medidas y cálculos.

La  $V_E$  y la  $P_{0,1}$  se miden manualmente. Se representa la  $V_E$  (l/min - BTPS) y la  $P_{0,1}$  (cmH<sub>2</sub>O) en función de la  $P_{ET}CO_2$ . Mediante el método de los mínimos cuadrados se calculan las ecuaciones de regresión lineal para la  $V_E$  y la  $P_{0,1}$ :

$$V_E = SV_E (P_{ET}CO_2 - BV_E)$$

$$P_{0,1} = SP_{0,1} (P_{ET}CO_2 - BP_{0,1})$$

El primer parámetro de las ecuaciones ( $SV_E$  o  $SP_{0,1}$ ) informa de la sensibilidad al CO<sub>2</sub>. El segundo parámetro ( $BV_E$  o  $BP_{0,1}$ ) representa el punto en el que la línea de regresión corta el eje de CO<sub>2</sub>.

### 4.- Reproducibilidad y valores normales.

Este procedimiento ha mostrado ser reproducible en nuestro Laboratorio, con un coeficiente de reproducibilidad para la sensibilidad de la respuesta ventilatoria al CO<sub>2</sub> ( $SV_E$ ) de 0,35 l/min/mmHg.

En sujetos sanos, hemos obtenido los siguientes valores medios:  $SV_E$   $1,12 \pm 0,35$  l/min/mmHg y  $SP_{0,1}$   $0,67 \pm 0,22$  cmH<sub>2</sub>O/mmHg.

#### 4.- RECOGIDA DE VARIABLES.

Se registró la edad (años), paridad, talla (cm) y hábito tabáquico (SI/NO) de cada sujeto en estudio.

En cada visita (TM1, TM2, TM3, PP) se recogieron las siguientes variables:

- Puntuación de la disnea en la escala de Borg (0-10).
- Peso (Kg).
- Determinaciones analíticas: Hb (gr/dl), Progesterona (ng/ml) y Estradiol (pg/ml).
- Curva flujo-volumen: FVC (l), FEV<sub>1</sub> (l) y FEV<sub>1</sub>/FVC (%).
- Pletismografía: Raw (kPa/l/seg), RV (l), ERV (l), IC (l), FRC (l), VC (l), TLC (l) y RV/TLC (%).
- Capacidad de transferencia gaseosa: TLCO (mmol/min/kPa).
- Presiones respiratorias máximas estáticas: PIM (cmH<sub>2</sub>O) y PEM (cmH<sub>2</sub>O).
- Consumo de oxígeno en reposo:  $\dot{V}O_2$  (ml/min).
- Patrón respiratorio y P<sub>0,1</sub>: V<sub>T</sub> (l), T<sub>i</sub> (seg), T<sub>tot</sub> (seg), P<sub>0,1</sub> (cmH<sub>2</sub>O), T<sub>e</sub> (seg), f (seg<sup>-1</sup>), V<sub>E</sub> (l/min), T<sub>i</sub>/T<sub>tot</sub>, V<sub>T</sub>/T<sub>i</sub> (l/seg) y P<sub>0,1</sub>/V<sub>T</sub>/T<sub>i</sub> (cmH<sub>2</sub>O/l/seg).
- Equivalente ventilatorio para el oxígeno: V<sub>E</sub> (ml/min)/ $\dot{V}O_2$  (ml/min).
- Estímulo hipercápnico hiperóxico progresivo: SV<sub>E</sub> (l/min/mmHg), SP<sub>0,1</sub> (cmH<sub>2</sub>O/mmHg), BV<sub>E</sub> (mmHg) y BP<sub>0,1</sub> (mmHg).
- Estímulo hipóxico isocápnico progresivo: V<sub>E</sub>/SaO<sub>2</sub> (l/min/%) y P<sub>0,1</sub>/SaO<sub>2</sub> (cmH<sub>2</sub>O/%).

Todas las variables fueron introducidas en una base de datos realizada en el programa DBASE IV (Ashton-Tate Co, 1988).

### 5.- ANÁLISIS ESTADÍSTICO.

Se llevó a cabo mediante los programas BMDP Statistical Software (Release 7. 1993) y RSIGMA (Horus Hardware, 1990).

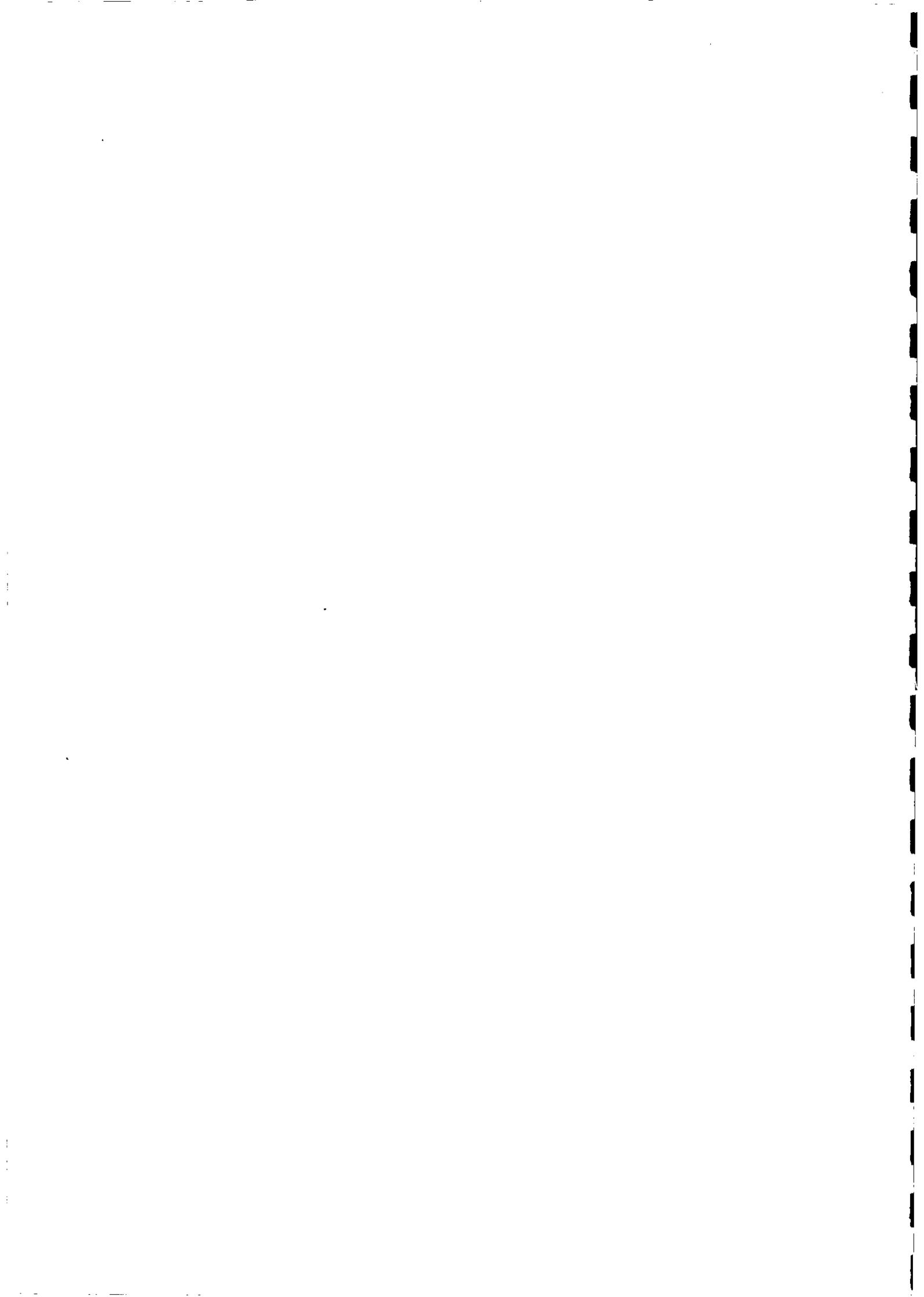
Para el cálculo de las pendientes y ordenadas en el origen de las respuestas hipóxica e hipercápnica, se utilizaron las ecuaciones de regresión lineal por mínimos cuadrados.

Los valores de cada variable, en cada una de las cuatro visitas, fueron comparados empleando el análisis de varianza en un factor con medidas repetidas, con la comparación múltiple de medias según el método de Bonferroni.

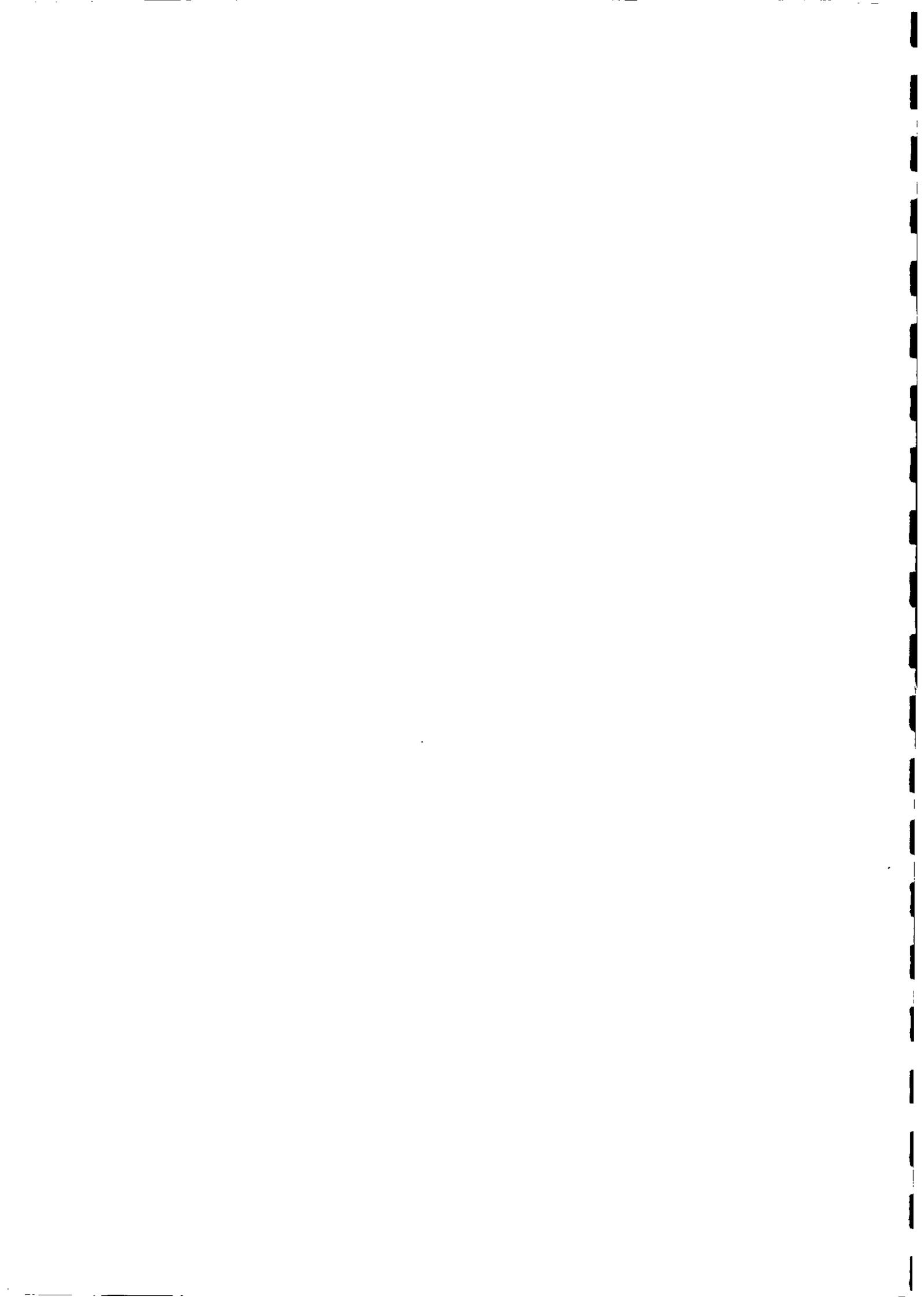
La relación entre los parámetros del control de la respiración y las hormonas séricas, se estableció mediante el cálculo del coeficiente de correlación de Spearman.

Las comparaciones entre las gestantes con disnea y aquellas que no la tenían, se efectuaron a través de la prueba de la t de Student, previa comprobación del ajuste de las variables a una distribución normal, mediante el test de Kolmogorov-Smirnov. En cualquier caso, la aplicación de una prueba no paramétrica (Mann-Whitney) mostró la misma significación.

Los resultados se expresan como media  $\pm$  desviación estándar. La diferencia significativa fue definida a partir de  $p < 0,05$  (364).



#### **IV. RESULTADOS.**



## **I.- MODIFICACIONES DEL CONTROL DE LA RESPIRACION A LO LARGO DE LA GESTACION.**

La base de datos, con todas las variables recogidas en este trabajo, está reproducida en el Apéndice 2.

La evolución durante el embarazo del peso, hemoglobina, hormonas séricas, mecánica pulmonar, capacidad de transferencia gaseosa y consumo de oxígeno en reposo, se representa en las Tablas IV-VII.

### **A. Mecánica pulmonar y consumo de oxígeno.**

En el tercer trimestre se produce un descenso significativo, con respecto a los dos anteriores, del volumen residual (RV), volumen de reserva espiratorio (ERV), capacidad residual funcional (FRC) y relación volumen residual/capacidad pulmonar total (RV/TLC), que desaparece después del parto. Por el contrario, aumenta la capacidad inspiratoria (IC) hacia la segunda mitad del embarazo y se normaliza en el puerperio (Tabla VI).

El consumo de oxígeno en reposo asciende de modo progresivo según avanza el embarazo: en el primer trimestre ya se aprecian valores más altos que después del parto (Tabla VII). Sin embargo, cuando es corregido en función del peso corporal, el incremento a lo largo del embarazo es menos intenso, aunque siempre mantiene valores superiores al postparto (Tabla VII).

Tabla IV.- Evolución del peso y parámetros analíticos de las mujeres embarazadas a lo largo del estudio.

|                      | 12 semanas     | 24 semanas       | 36 semanas       | Postparto   |
|----------------------|----------------|------------------|------------------|-------------|
| Peso (Kg)            | 58,26 ± 6,6    | 63,1 ± 6,85 *¶   | 68,4 ± 7,5 *¶§   | 58,2 ± 6,9  |
| Hemoglobina (gr/dl)  | 12,9 ± 0,9     | 11,6 ± 0,7 *¶    | 12,0 ± 0,8 *¶    | 13,0 ± 0,9  |
| Progesterona (ng/ml) | 32,62 ± 8,63 * | 61,63 ± 21,24 *¶ | 232,8 ± 95,5 *¶§ | 2,28 ± 4,8  |
| Estradiol (pg/ml)    | 1703 ± 974 *   | 6694 ± 1632 *¶   | 9610 ± 2539 *¶§  | 83,8 ± 67,5 |

\* p<0,05 comparado con postparto. ¶ p<0,05 comparado con 12 semanas. § p<0,05 comparado con 24 semanas.

Tabla V.- Volúmenes dinámicos y capacidad de transferencia gaseosa.

|                           | 12 semanas  | 24 semanas  | 36 semanas     | Postparto   |
|---------------------------|-------------|-------------|----------------|-------------|
| FVC (l)                   | 3453 ± 435  | 3580 ± 325  | 3500 ± 370     | 3516 ± 310  |
| FEV <sub>1</sub> (l)      | 3193 ± 377  | 3168 ± 282  | 3078 ± 328     | 3148 ± 312  |
| FEV <sub>1</sub> /FVC (%) | 89,0 ± 4,06 | 88,5 ± 3,66 | 88 ± 3,70      | 88,5 ± 3,48 |
| TLCO<br>(mmol/min/Kpa)    | 8,24 ± 1,72 | 8,03 ± 1,41 | 8,96 ± 1,65 ¶§ | 8,44 ± 1,29 |

FVC: capacidad vital forzada. FEV<sub>1</sub>: volumen espiratorio forzado en el primer segundo. TLCO: capacidad de transferencia de monóxido de carbono.

¶ p<0,05 comparado con 12 semanas. § p<0,05 comparado con 24 semanas.

Tabla VI.- Evolución de los parámetros pletismográficos.

|                    | 12 semanas   | 24 semanas     | 36 semanas     | Postparto    |
|--------------------|--------------|----------------|----------------|--------------|
| Raw<br>(kPa/l/seg) | 0,259 ± 0,09 | 0,243 ± 0,08 * | 0,258 ± 0,10   | 0,320 ± 0,11 |
| RV (l)             | 1273 ± 239   | 1252 ± 211     | 1010 ± 181 *¶§ | 1367 ± 368   |
| ERV (l)            | 1253 ± 294   | 1235 ± 238     | 942 ± 264 *¶§  | 1320 ± 189   |
| IC (l)             | 2485 ± 414   | 2632 ± 341 *   | 2881 ± 379 *¶§ | 2398 ± 421   |
| FRC (l)            | 2526 ± 372   | 2487 ± 332 *   | 1953 ± 318 *¶§ | 2687 ± 371   |
| VC (l)             | 3738 ± 484   | 3867 ± 348     | 3823 ± 458     | 3719 ± 447   |
| TLC (l)            | 5011 ± 574   | 5119 ± 394 *   | 4834 ± 520 *§  | 5085 ± 535   |
| RV/TLC (%)         | 25,4 ± 4,3   | 24,4 ± 3,7     | 20,9 ± 3,4 *¶§ | 26,7 ± 5,9   |

Raw: resistencia de la vía aérea. RV: volumen residual. ERV: volumen de reserva espiratoria. IC: capacidad inspiratoria. FRC: capacidad residual funcional. VC: capacidad vital inspiratoria. TLC: capacidad pulmonar total.

\* p<0,05 comparado con postparto. ¶ p<0,05 comparado con 12 semanas. § p<0,05 comparado con 24 semanas.

Tabla VII.- Presiones máximas respiratorias y consumo de oxígeno en reposo.

|   | 12 semanas    | 24 semanas     | 36 semanas      | Postparto   |
|---|---------------|----------------|-----------------|-------------|
| PIM (cmH <sub>2</sub> O)                        | 79,3 ± 14,8   | 78,7 ± 12,8    | 82,2 ± 12,4     | 80,9 ± 11,1 |
| PEM (cmH <sub>2</sub> O)                        | 105,3 ± 19,1  | 101,4 ± 19,2   | 100 ± 14,0      | 98,0 ± 15,1 |
| ·V <sub>O</sub> <sub>2</sub> STPD<br>(ml/min)   | 211,1 ± 5,7 * | 242,0 ± 8,5 *¶ | 257,6 ± 8,5 *¶§ | 194,5 ± 6,4 |
| ·V <sub>O</sub> <sub>2</sub> /Kg<br>(ml/min/Kg) | 3,66 ± 0,35 * | 3,86 ± 0,36 *¶ | 3,8 ± 0,4 *¶    | 3,37 ± 0,33 |

PIM: presión inspiratoria máxima. PEM: presión espiratoria máxima. ·V<sub>O</sub><sub>2</sub>: consumo de oxígeno.

\* p<0,05 comparado con postparto. ¶ p<0,05 comparado con 12 semanas. § p<0,05 comparado con 24 semanas.

### B. Patrón respiratorio.

A diferencia de lo que sucede con los parámetros de la mecánica pulmonar, el patrón respiratorio experimenta modificaciones en una fase más precoz. Los cambios resultan significativos a partir de las doce semanas de la gestación (Tabla VIII). Lo más característico es el progresivo incremento del volumen corriente ( $V_T$ ), sin modificaciones de los tiempos respiratorios (Fig. 20). Esto determina una mayor ventilación minuto ( $V_E$ ), que es más evidente en el tercer trimestre (Tablas VIII-IX). El flujo inspiratorio medio está elevado durante la segunda mitad del embarazo. No se observan diferencias del equivalente ventilatorio de oxígeno ( $V_E/\dot{V}O_2$ ) entre los distintos trimestres de la gestación y después del parto (Tabla IX).

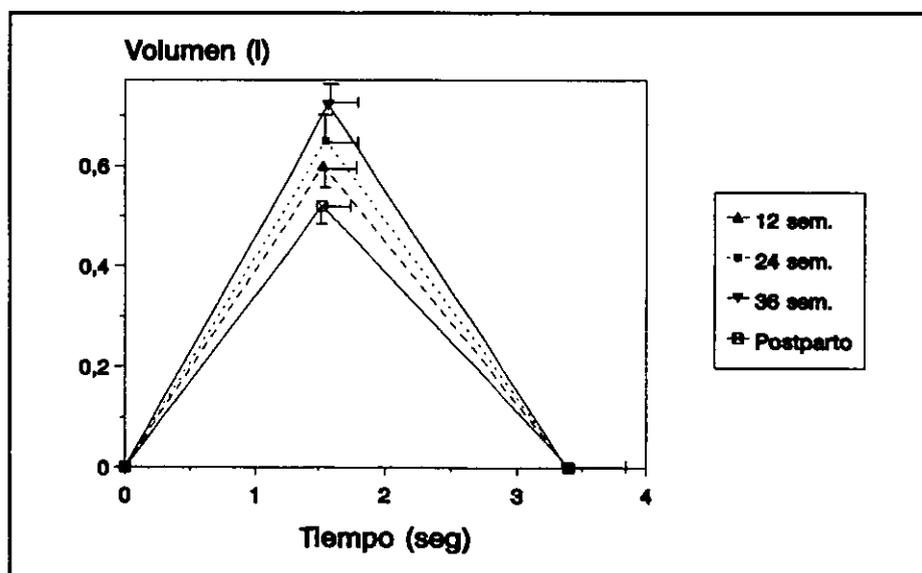


Figura 20.- Representación esquemática del patrón respiratorio a lo largo de la gestación.

### C. Impulso inspiratorio central.

En la Tabla X se observa que la  $P_{0,1}$  ya se encuentra elevada en el primer trimestre y que continúa ascendiendo de modo progresivo durante el embarazo, para disminuir en el puerperio (Fig. 21).

La diferencia de comportamiento del flujo inspiratorio medio y de la  $P_{0,1}$  determina una impedancia inspiratoria efectiva mayor a medida que avanza la gestación.

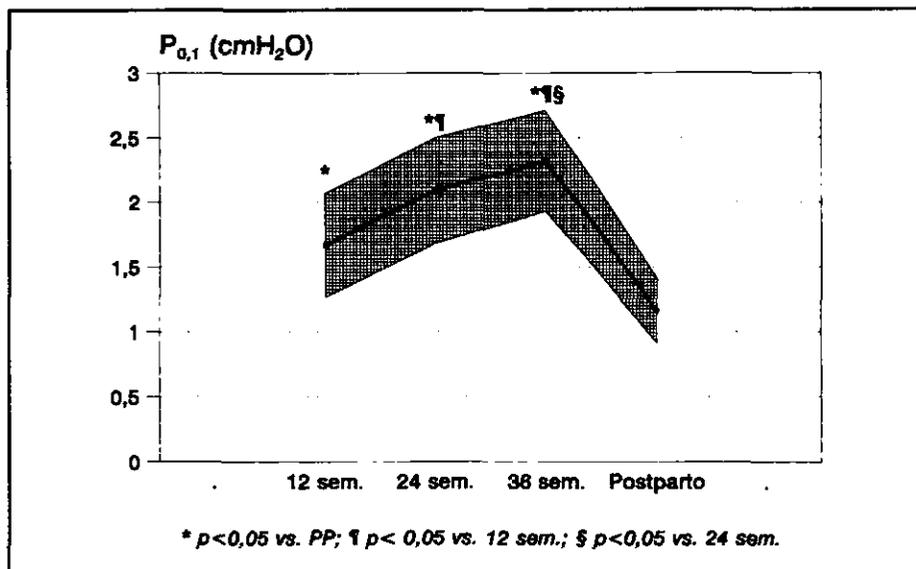


Figura 21.- La  $P_{0,1}$  se eleva progresivamente en cada trimestre, para reducirse después del parto. Se representa la media (línea)  $\pm$  una desviación estándar (área).

Tabla VIII.- Cambios en el patrón respiratorio durante la gestación.

|                        | <u>12 semanas</u> | <u>24 semanas</u> | <u>36 semanas</u> | <u>Postparto</u> |
|------------------------|-------------------|-------------------|-------------------|------------------|
| $V_T$ (l)              | 0,60 ± 0,05 *     | 0,65 ± 0,06 *¶    | 0,72 ± 0,05 *¶§   | 0,52 ± 0,03      |
| Ti (seg)               | 1,53 ± 0,32       | 1,55 ± 0,30       | 1,57 ± 0,30       | 1,52 ± 0,30      |
| Ttot (seg)             | 3,39 ± 0,44       | 3,39 ± 0,44       | 3,38 ± 0,43       | 3,40 ± 0,42      |
| Te (seg)               | 1,85 ± 0,31       | 1,85 ± 0,33       | 1,81 ± 0,34       | 1,88 ± 0,34      |
| f (seg <sup>-1</sup> ) | 18,00 ± 2,44      | 17,94 ± 2,44      | 18,02 ± 2,42      | 17,88 ± 2,37     |
| $V_E$ (l/min)          | 10,95 ± 1,92 *    | 11,69 ± 2,14 *¶   | 13,00 ± 2,23 *¶§  | 9,33 ± 1,40      |
| Ti/Ttot                | 0,45 ± 0,06       | 0,45 ± 0,06       | 0,46 ± 0,06 *¶    | 0,44 ± 0,06      |
| $V_T/Ti$ (l/seg)       | 0,41 ± 0,10 *     | 0,43 ± 0,11 *     | 0,47 ± 0,11 *¶§   | 0,35 ± 0,08      |

$V_T$ : volumen corriente; Ti: tiempo inspiratorio; Ttot: tiempo total; Te: tiempo espiratorio; f: frecuencia respiratoria;  $V_E$ : ventilación minuto; Ti/Ttot: fracción inspiratoria;  $V_T/Ti$ : flujo inspiratorio medio.

\* p<0,05 comparado con postparto. ¶ p<0,05 comparado con 12 semanas. § p<0,05 comparado con 24 semanas.

Tabla IX.- Ventilación en relación al peso corporal y equivalente ventilatorio de oxígeno.

|                           | <u>12 semanas</u> | <u>24 semanas</u> | <u>36 semanas</u> | <u>Postparto</u> |
|---------------------------|-------------------|-------------------|-------------------|------------------|
| $V_T$ /Peso<br>(ml/Kg)    | 10,54 ± 1,51 *    | 10,38 ± 1,50 *    | 10,63 ± 1,49 *    | 9,05 ± 0,99      |
| $V_E$ /Peso<br>(l/min/Kg) | 0,19 ± 0,04 *     | 0,18 ± 0,04 *     | 0,19 ± 0,04 *     | 0,16 ± 0,03      |
| $V_E/\dot{V}O_2$          | 51,85 ± 8,89      | 48,30 ± 8,80      | 50,54 ± 8,83      | 48,08 ± 7,54     |

$V_T$ : volumen corriente;  $V_E$ : ventilación minuto;  $V_E/\dot{V}O_2$ : equivalente ventilatorio de oxígeno.

Tabla X.- Impulso inspiratorio central e impedancia inspiratoria efectiva.

|  | <u>12 semanas</u> | <u>24 semanas</u> | <u>36 semanas</u> | <u>Postparto</u> |
|--|-------------------|-------------------|-------------------|------------------|
| $P_{0,1}$ (cmH <sub>2</sub> O)                 | 1,67 ± 0,40 *     | 2,09 ± 0,41 *¶    | 2,32 ± 0,39 *¶§   | 1,16 ± 0,25      |
| $P_{0,1}/V_T/Ti$<br>(cmH <sub>2</sub> O/l/seg) | 4,15 ± 0,96 *     | 4,97 1,21 *¶      | 5,01 ± 0,90 *¶    | 3,39 ± 0,89      |

$P_{0,1}$ : presión de oclusión a los 100 msec del inicio de la inspiración;  $P_{0,1}/V_T/Ti$ : impedancia inspiratoria efectiva.

\* p<0,05 comparado con postparto. ¶ p<0,05 comparado con 12 semanas. § p<0,05 comparado con 24 semanas.

#### D. Control químico de la respiración (Tabla XI).

La sensibilidad al  $\text{CO}_2$ , valorada mediante la respuesta de la ventilación y de la  $P_{0,1}$ , aumenta precozmente en el embarazo y progresa a lo largo del mismo (Fig. 22,23).

El umbral de la respuesta no experimenta cambios significativos.

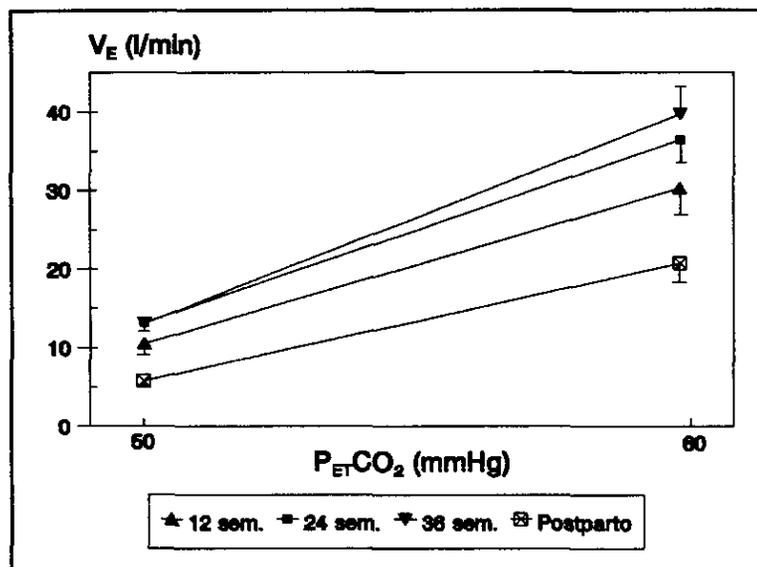


Figura 22.- Respuesta ventilatoria a la hipercapnia hiperóxica progresiva.

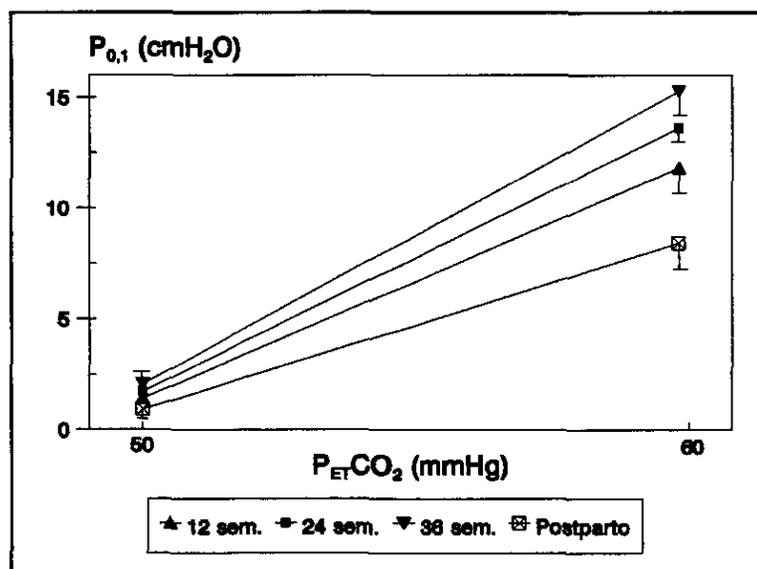


Figura 23.- Respuesta de la  $P_{0,1}$  al estímulo hipercápnico hiperóxico progresivo.

La respuesta a la hipoxia muestra un comportamiento similar. A las doce semanas de gestación, ya está elevada y continúa incrementándose hasta el tercer trimestre (Fig. 24,25).

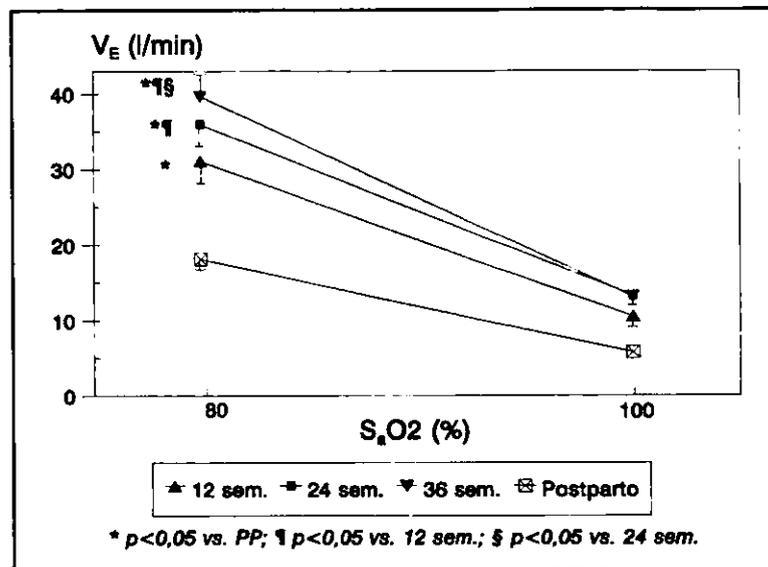


Figura 24.- Respuesta ventilatoria a la hipoxia isocápnic progresiva.

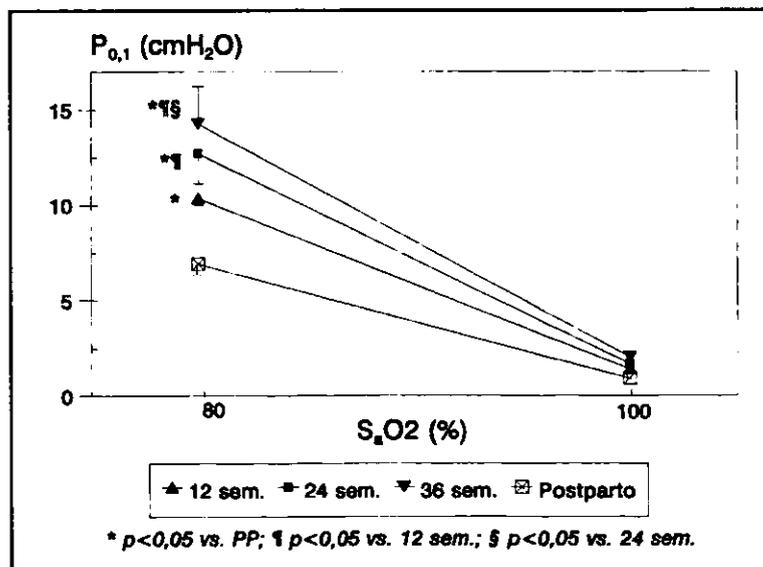


Figura 25.- Respuesta de la  $P_{0,1}$  a la hipoxia isocápnic progresiva.

Tabla XI.- Evolución del control químico de la respiración a lo largo del embarazo.

|  | <u>12 semanas</u> | <u>24 semanas</u> | <u>36 semanas</u> | <u>Postparto</u> |
|--|-------------------|-------------------|-------------------|------------------|
| <u>Estímulo hipercápnico hiperóxico progresivo.</u>          |                   |                   |                   |                  |
| SV <sub>E</sub><br>(l/min/mmHg)                              | 1,98 ± 0,22 *     | 2,32 ± 0,19 *¶    | 2,66 ± 0,23 *¶§   | 1,50 ± 0,17      |
| SP <sub>0,1</sub><br>(cmH <sub>2</sub> O/mmHg)               | 1,04 ± 0,10 *     | 1,19 ± 0,06 *¶    | 1,32 ± 0,09 *¶§   | 0,75 ± 0,10      |
| BV <sub>E</sub> (mmHg)                                       | 44,70 ± 6,41      | 44,30 ± 5,52      | 45,07 ± 6,61      | 46,15 ± 6,32     |
| BP <sub>0,1</sub> (mmHg)                                     | 48,63 ± 0,42      | 48,55 ± 0,47      | 48,43 ± 0,37      | 48,76 ± 0,49     |
| <u>Estímulo hipóxico isocápnico progresivo.</u>              |                   |                   |                   |                  |
| V <sub>E</sub> /SaO <sub>2</sub><br>(l/min/%)                | 1,03 ± 0,10 *     | 1,14 ± 0,09 *¶    | 1,33 ± 0,09 *¶§   | 0,62 ± 0,03      |
| P <sub>0,1</sub> /SaO <sub>2</sub><br>(cmH <sub>2</sub> O/%) | 0,49 ± 0,05 *     | 0,55 ± 0,07 *¶    | 0,61 ± 0,09 *¶§   | 0,30 ± 0,01      |

Respuesta ventilatoria al CO<sub>2</sub>: pendiente (SV<sub>E</sub>) y ordenada en el origen (BV<sub>E</sub>). Respuesta de la P<sub>0,1</sub> al CO<sub>2</sub>: pendiente (SP<sub>0,1</sub>) y ordenada en el origen (BP<sub>0,1</sub>). Pendiente de la respuesta ventilatoria a la hipoxia (V<sub>E</sub>/SaO<sub>2</sub>) y pendiente de la respuesta de la P<sub>0,1</sub> a la hipoxia (P<sub>0,1</sub>/SaO<sub>2</sub>).

\* p<0,05 comparado con postparto. ¶ p<0,05 comparado con 12 semanas. § p<0,05 comparado con 24 semanas.

## 2.- RELACION ENTRE LOS CAMBIOS EN LA REGULACION RESPIRATORIA Y LAS MODIFICACIONES HORMONALES.

A continuación se enumeran los principales parámetros del control de la respiración que muestran una correlación significativa ( $p < 0,05$ ) con las concentraciones de hormonas en suero.

### A. CORRELACIONES DE LA PROGESTERONA SERICA.

#### 1.- Volumen corriente. (Fig. 26).

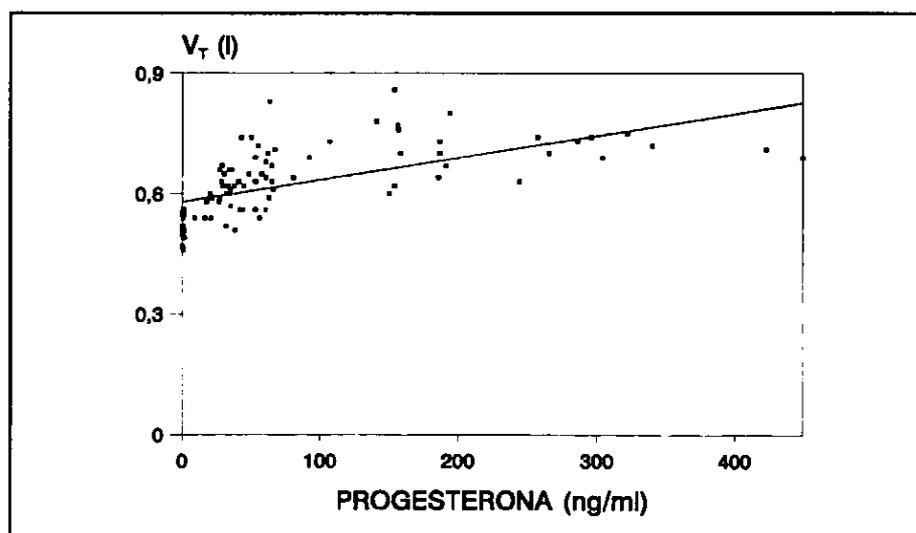


FIG. 26.- Correlación entre el volumen corriente ( $V_T$ ) y la progesterona sérica. Recta de regresión. Coeficiente de correlación ( $r$ ).

$$r = 0,62. \quad r^2 = 0,38.$$

$$y = 0,58001 + 0,000539 \cdot x$$

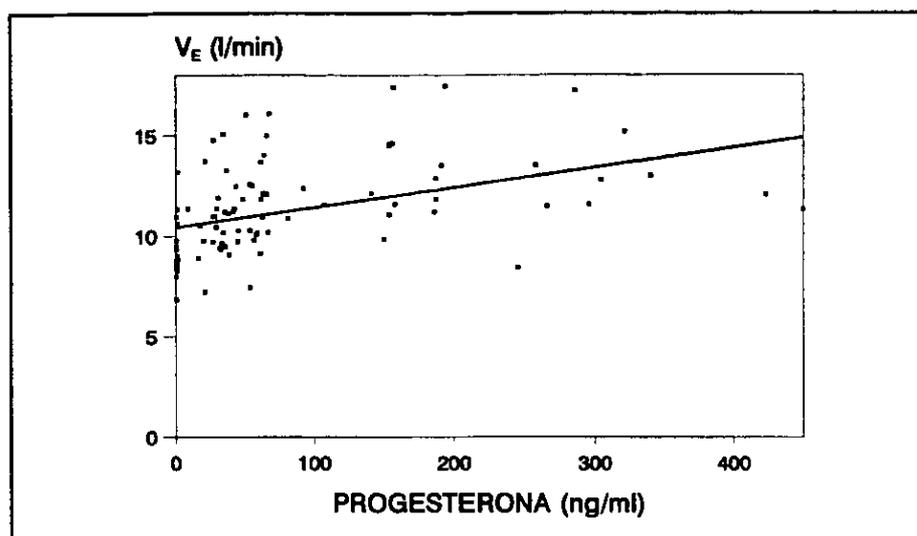
2.- Ventilación minuto. (Fig. 27).

FIG. 27.- Correlación de la ventilación minuto ( $V_E$ ) con la progesterona. Recta de regresión.

$$r = 0,43. \quad r^2 = 0,18.$$

$$y = 10,4361 + 0,0098301 \cdot x$$

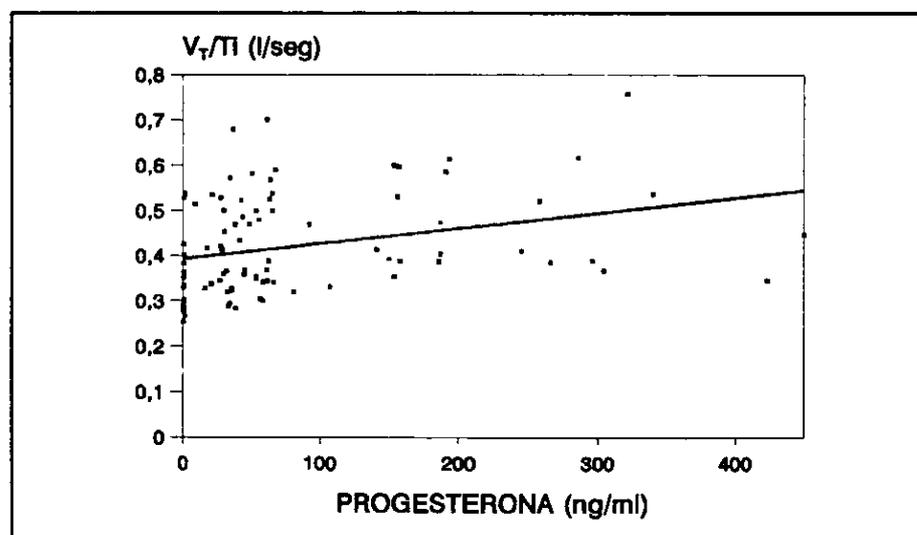
3.- Flujo inspiratorio medio. (Fig. 28).

FIG. 28.- Correlación entre el flujo inspiratorio medio ( $V_T/T_i$ ) y la progesterona sérica. Recta de regresión.

$$r = 0,30. \quad r^2 = 0,09.$$

$$y = 0,3939 + 0,00033243 \cdot x$$

4.- Presión de oclusión en boca ( $P_{0,1}$ ). (Figs. 29-30).

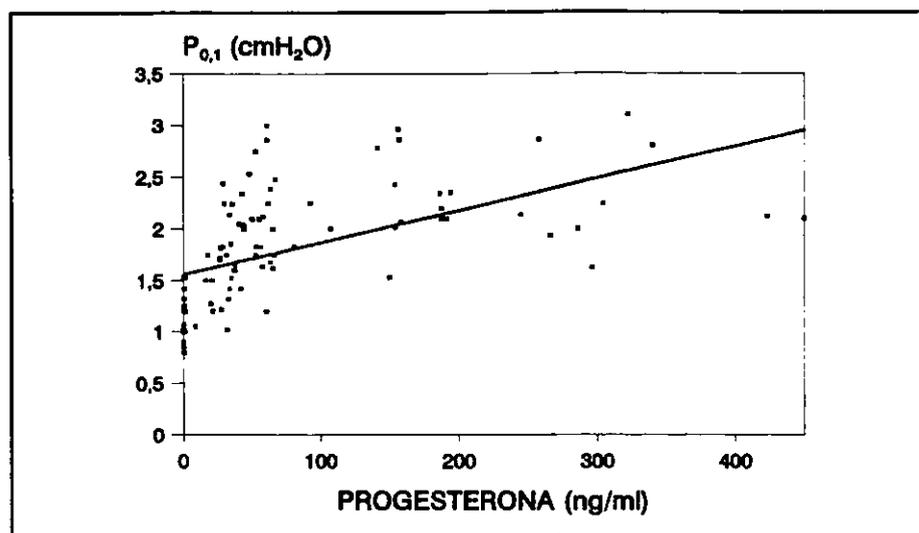


FIG. 29.- Correlación entre la  $P_{0,1}$  y la progesterona sérica. Recta de regresión.

$$r = 0,54. \quad r^2 = 0,29.$$

$$y = 1,5622 + 0,0030289 \cdot x$$

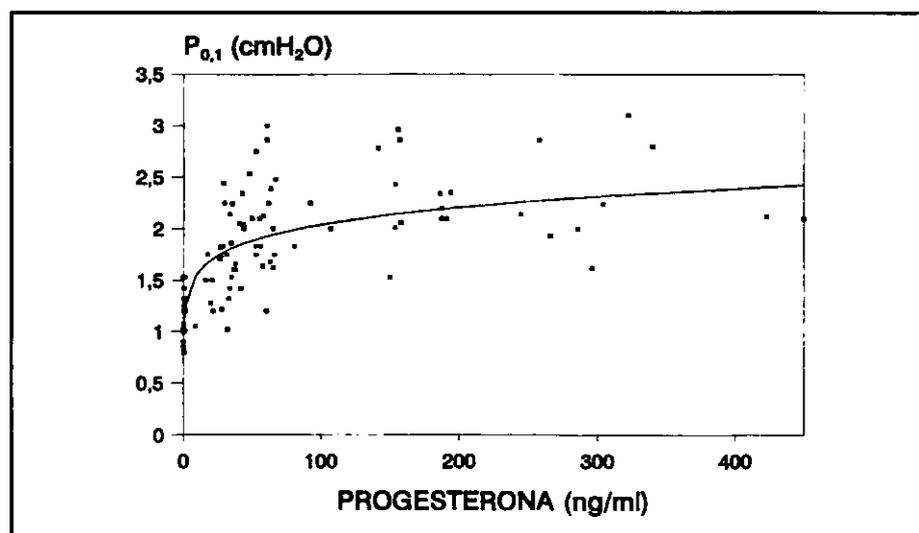


FIG. 30.- Correlación entre  $P_{0,1}$  y progesterona. Ajuste a una curva potencial.

$$y = 1,2026 \cdot x^{0,11448}$$

$$r = 0,78$$

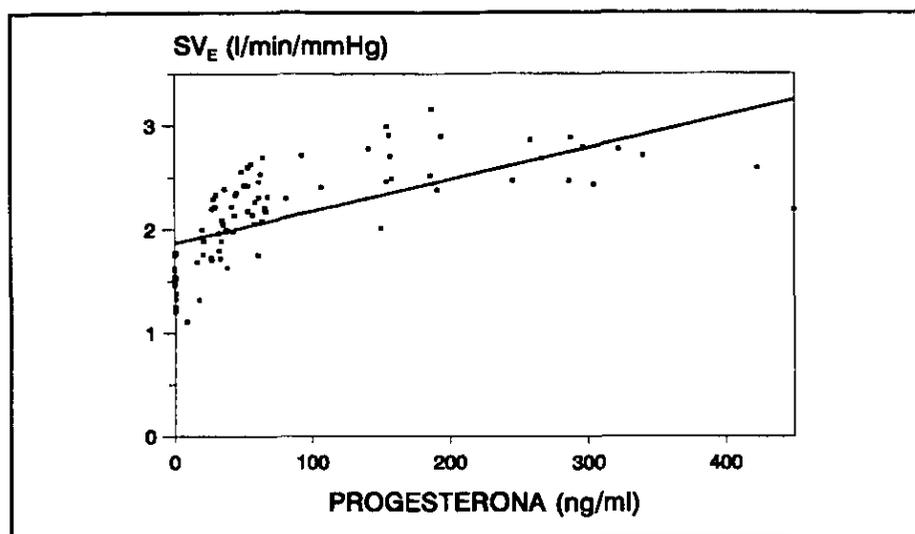
5.- Respuesta ventilatoria al CO<sub>2</sub> (SV<sub>E</sub>). (Fig. 31).

FIG. 31.- Correlación entre la SV<sub>E</sub> y la progesterona sérica. Recta de regresión.

$$r = 0,66. \quad r^2 = 0,43.$$

$$y = 1,8673 + 0,003715 \cdot x$$

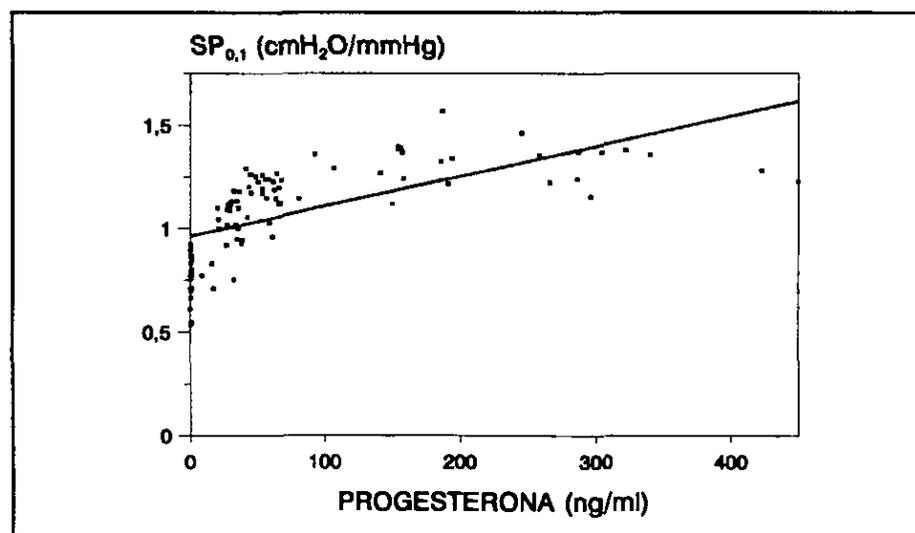
6.- Respuesta de la P<sub>0,1</sub> al CO<sub>2</sub> (SP<sub>0,1</sub>). (Fig. 32).

FIG. 32.- Correlación entre la SP<sub>0,1</sub> y la progesterona sérica. Recta de regresión.

$$r = 0,64. \quad r^2 = 0,41.$$

$$y = 0,96298 + 0,0014555 \cdot x$$

7.- Respuesta ventilatoria a la hipoxia ( $V_E/SaO_2$ ). (Fig. 33).

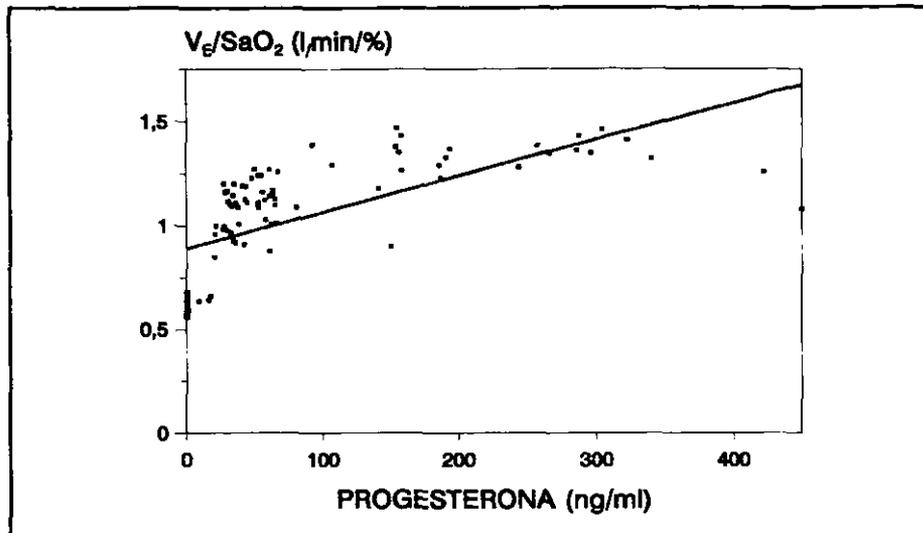


FIG. 33.- *Correlación entre la  $V_E/SaO_2$  y la progesterona sérica. Recta de regresión.*

$$r = 0,65. \quad r^2 = 0,42.$$

$$y = 0,89195 + 0,0017396 \cdot x$$

8.- Respuesta de la  $P_{0,1}$  a la hipoxia ( $P_{0,1}/SaO_2$ ). (Fig. 34).

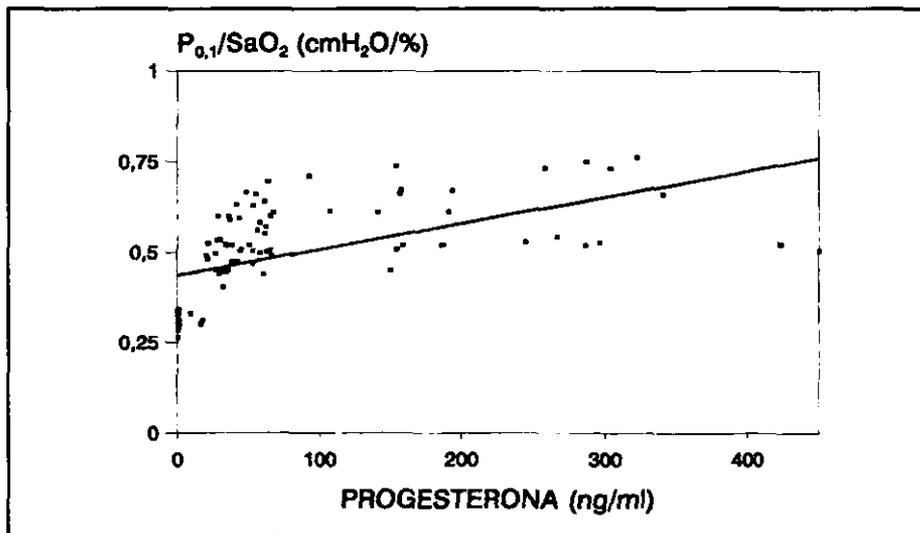
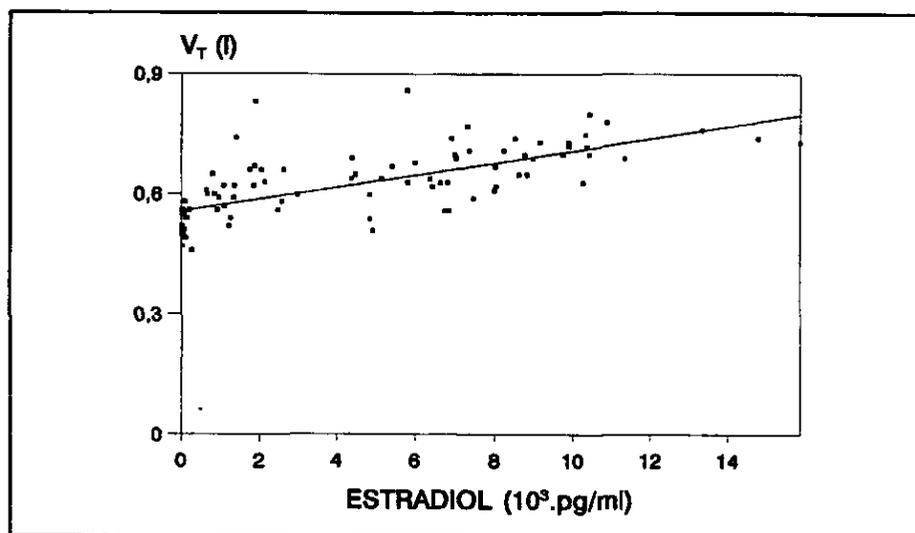


FIG. 34.- *Correlación entre la  $P_{0,1}/SaO_2$  y la progesterona sérica. Recta de regresión.*

$$r = 0,55. \quad r^2 = 0,30.$$

$$y = 0,43603 + 0,00071797 \cdot x$$

**B. CORRELACIONES DEL ESTRADIOL SERICO.****1.- Volumen corriente. (Fig. 35).**

**FIG. 35.-** *Correlación entre volumen corriente (V<sub>T</sub>) y estradiol sérico. Recta de regresión.*

$$r = 0,74. \quad r^2 = 0,55.$$

$$y = 0,55234 + 0,00001594 \cdot x$$

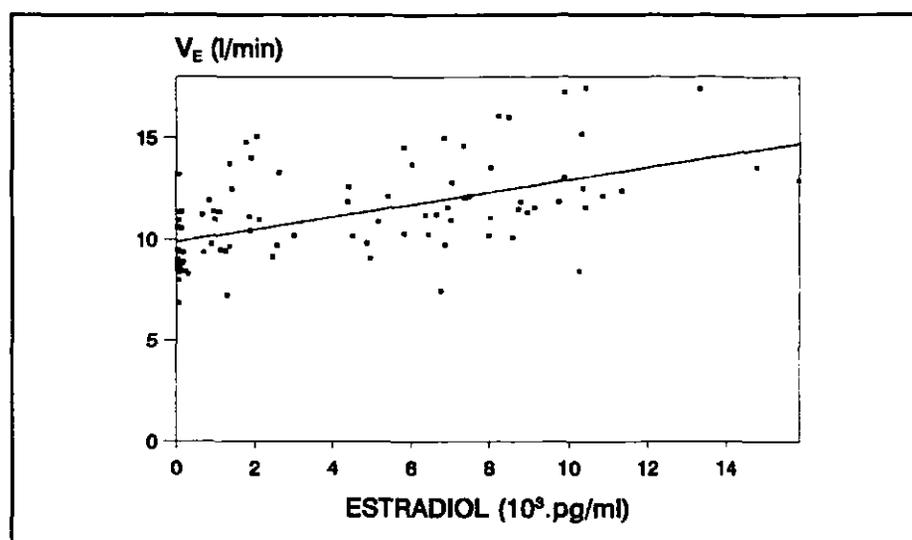
2.- Ventilación minuto. (Fig. 36).

FIG. 36.- Correlación entre la ventilación minuto ( $V_E$ ) y el estradiol sérico. Recta de regresión.

$$r = 0,55. \quad r^2 = 0,31.$$

$$y = 9,8272 + 0,00031357 \cdot x$$

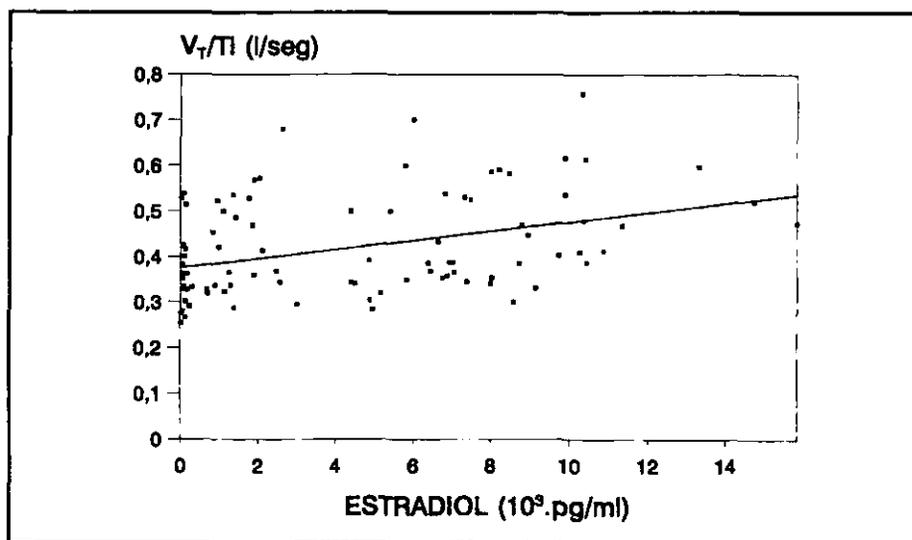
3.- Flujo inspiratorio medio. (Fig. 37).

FIG. 37.- Correlación entre el flujo medio inspiratorio ( $V_T/T_i$ ) y el estradiol sérico. Recta de regresión.

$$r = 0,40. \quad r^2 = 0,16.$$

$$y = 0,373 + 0,00001067 \cdot x$$

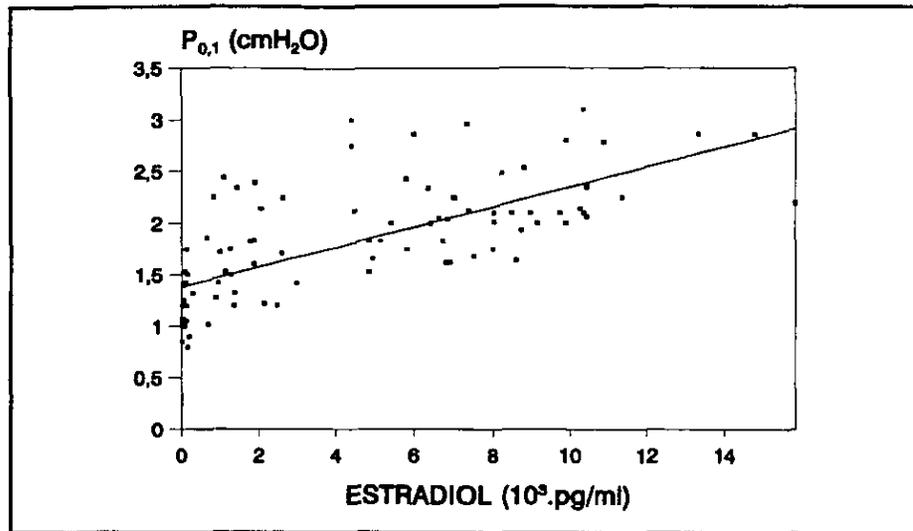
4.- Presión de oclusión en boca ( $P_{0,1}$ ). (Figs. 38-39).

FIG. 38.- Correlación entre la  $P_{0,1}$  y el estradiol sérico. Recta de regresión.

$$r = 0,71. \quad r^2 = 0,51.$$

$$y = 1,365 + 0,00009874 \cdot x$$

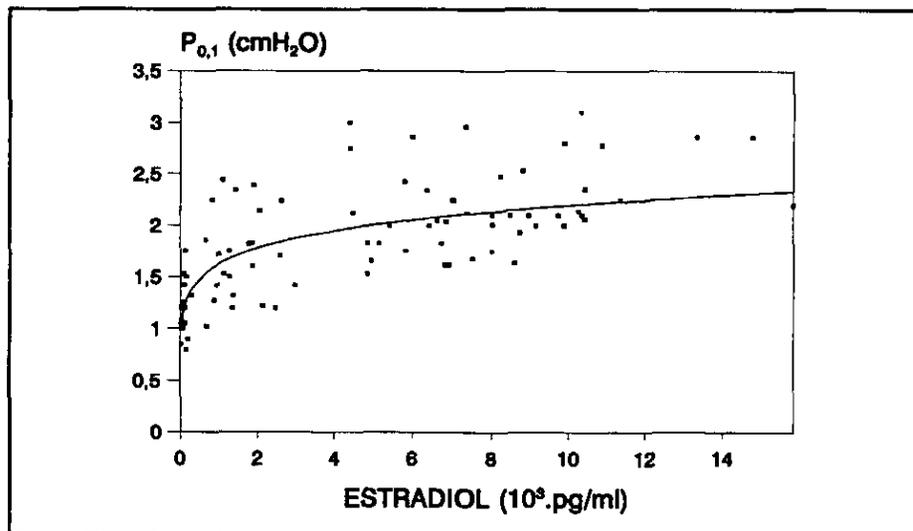


FIG. 39.- Correlación entre la  $P_{0,1}$  y el estradiol sérico. Ajuste a una curva de tipo potencial.

$$y = 0,65706 \cdot x^{0,13089}$$

$$r = 0,80.$$

5.- Respuesta ventilatoria al CO<sub>2</sub> (SV<sub>E</sub>). (Fig. 40).

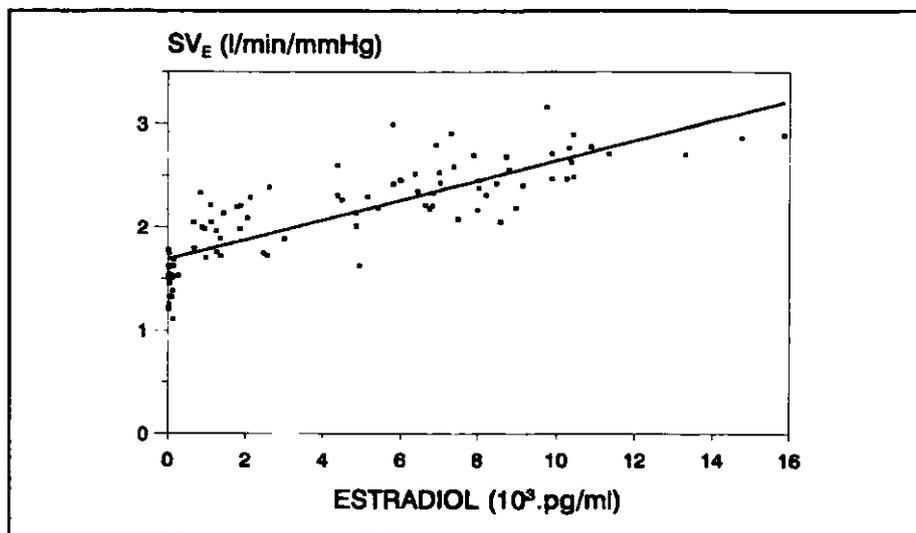


FIG. 40.- Correlación entre la SV<sub>E</sub> y el estradiol sérico. Recta de regresión.

$$r = 0,83. \quad r^2 = 0,68.$$

$$y = 1,6878 + 0,00009559 \cdot x$$

6.- Respuesta de la P<sub>0,1</sub> al CO<sub>2</sub> (SP<sub>0,1</sub>). (Fig. 41).

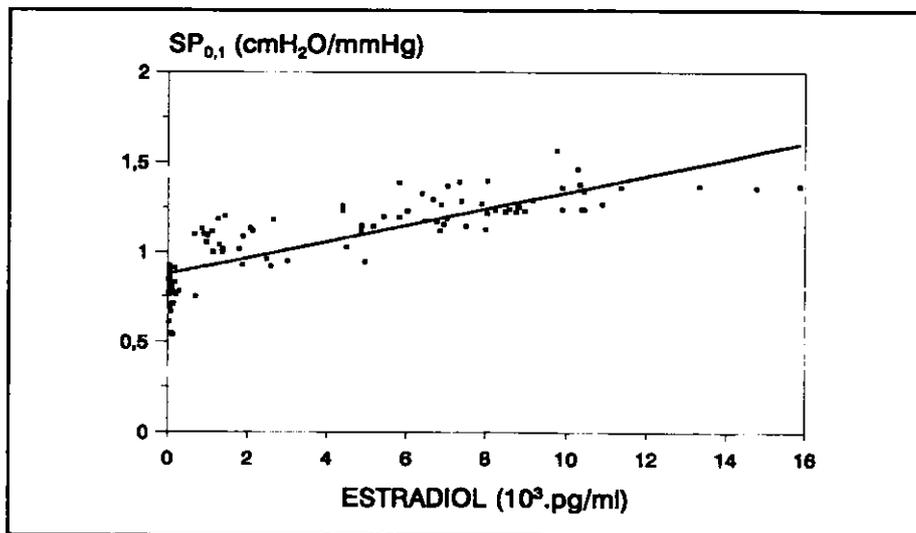


FIG. 41.- Correlación entre la SP<sub>0,1</sub> y el estradiol sérico. Recta de regresión.

$$r = 0,82. \quad r^2 = 0,66.$$

$$y = 0,87629 + 0,00004566 \cdot x$$

7.- Respuesta ventilatoria a la hipoxia ( $V_E/SaO_2$ ). (Fig. 42).

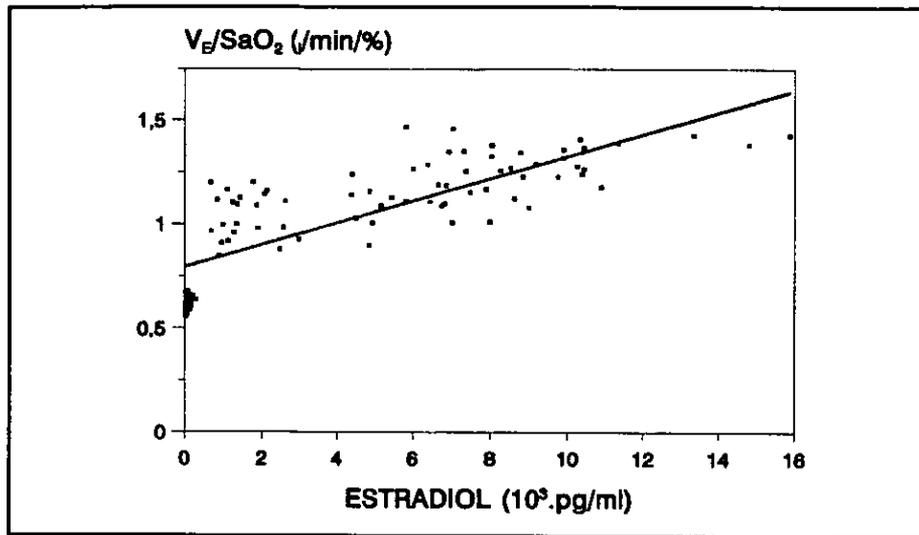


FIG. 42.- Correlación entre la  $V_E/SaO_2$  y el estradiol sérico. Recta de regresión.

$$r = 0,81. \quad r^2 = 0,65.$$

$$y = 0,79629 + 0,00005316 \cdot x$$

8.- Respuesta de la  $P_{0,1}$  a la hipoxia ( $P_{0,1}/SaO_2$ ). (Fig. 43).

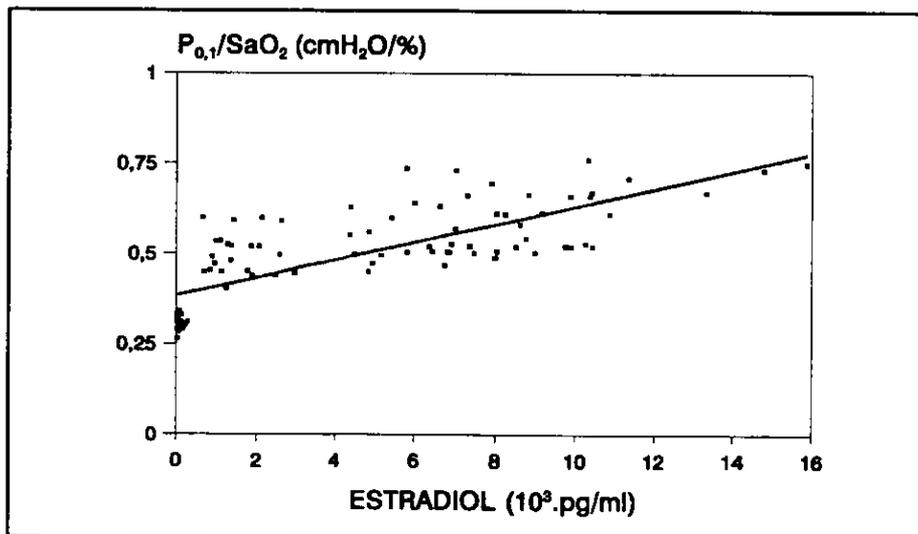


FIG. 43.- Correlación entre la  $P_{0,1}/SaO_2$  y el estradiol sérico. Recta de regresión.

$$r = 0,77. \quad r^2 = 0,60.$$

$$y = 0,38337 + 0,00002471 \cdot x$$

### **3.- DIFERENCIAS ENTRE LAS EMBARAZADAS QUE PRESENTAN DISNEA Y LAS QUE NO LA PADECEN.**

Once mujeres del total de 23 estudiadas presentaron disnea durante la gestación. En todas ellas, se excluyó una causa cardíaca o pulmonar, por lo que se consideró que padecían disnea fisiológica. El modo de presentación clínico estaba en concordancia con este tipo de disnea. En todos los casos apareció en el primer trimestre y se mantuvo constante, o incluso se atenuó en las fases más avanzadas de la gestación, para desaparecer después del parto.

Cuando estaba presente, la puntuación de la disnea en la escala de Borg tenía un rango de 1-4 en los dos primeros trimestres y de 1-3 en el tercero.

Las características generales de las gestantes incluídas en el grupo con disnea, con respecto a las otras, se muestran en la Tabla XII. La Tabla XIII (A-C) permite apreciar que, a lo largo del embarazo, no existieron diferencias en el peso, hemoglobina ni hormonas séricas entre ambos grupos.

Tabla XII.- Características globales de ambos grupos. Los valores de peso, progesterona y estradiol corresponden a la visita post-parto.

|                                 | <b>DISNEA</b><br>(n = 11) | <b>NO DISNEA</b><br>(n = 12) |      |
|---------------------------------|---------------------------|------------------------------|------|
| <b>Edad (años)</b>              | 29,9 ± 4,36               | 28 ± 2,55                    | N.S. |
| <b>Paridad</b>                  | 0,45 ± 1,03               | 0,33 ± 0,49                  | N.S. |
| <b>Talla (cm)</b>               | 158,7 ± 3,79              | 161 ± 4,24                   | N.S. |
| <b>Peso (Kg)</b>                | 57,18 ± 8,65              | 59,16 ± 5,00                 | N.S. |
| <b>Progesterona<br/>(ng/ml)</b> | 3,43 ± 6,57               | 1,23 ± 2,41                  | N.S. |
| <b>Estradiol<br/>(pg/ml)</b>    | 87,5 ± 62,4               | 80,5 ± 74,6                  | N.S. |
| <b>Fumadoras<br/>(%)</b>        | 36,36                     | 58,33                        | N.S. |

Tabla XIII (A-C).- Comparación de las determinaciones analíticas en función de la presencia de disnea.

A. 12 semanas.

|                      | <u>DISNEA</u> | <u>NO DISNEA</u> |      |
|----------------------|---------------|------------------|------|
| Peso (Kg)            | 58,09 ± 8,25  | 58,41 ± 5,03     | N.S. |
| Hb (g/dl)            | 13 ± 1,07     | 12,9 ± 0,7       | N.S. |
| Progesterona (ng/ml) | 32,35 ± 5,14  | 32,86 ± 11,17    | N.S. |
| Estradiol (pg/ml)    | 1575 ± 621    | 1820 ± 1230      | N.S. |

B. 24 semanas.

|                      | <u>DISNEA</u> | <u>NO DISNEA</u> |      |
|----------------------|---------------|------------------|------|
| Peso (Kg)            | 62,9 ± 7,7    | 63,4 ± 6,2       | N.S. |
| Hb (g/dl)            | 11,5 ± 0,8    | 11,7 ± 0,6       | N.S. |
| Progesterona (ng/ml) | 56,9 ± 8,1    | 65,9 ± 28,2      | N.S. |
| Estradiol (pg/ml)    | 7067 ± 1907   | 6352 ± 1325      | N.S. |

C. 36 semanas.

|                      | <u>DISNEA</u> | <u>NO DISNEA</u> |      |
|----------------------|---------------|------------------|------|
| Peso (Kg)            | 66,9 ± 7,6    | 69,8 ± 7,5       | N.S. |
| Hb (g/dl)            | 12,1 ± 0,8    | 11,9 ± 0,9       | N.S. |
| Progesterona (ng/ml) | 218,6 ± 85,6  | 245,7 ± 105,7    | N.S. |
| Estradiol (pg/ml)    | 10640 ± 3165  | 8666 ± 1325      | N.S. |

### **A. Mecánica pulmonar y transferencia gaseosa.**

Los volúmenes pulmonares estáticos y dinámicos, la resistencia de la vía aérea, las presiones máximas respiratorias estáticas y la capacidad de transferencia de monóxido de carbono no variaron de modo significativo en momento alguno de la gestación, ni después del parto, entre los grupos de gestantes con disnea fisiológica y sin ella (Tablas XIV-XVII).

### **B. Consumo de oxígeno.**

El consumo de oxígeno, tanto en valor absoluto (Tabla XVIII) como corregido en función del peso corporal (Tabla XIX), tampoco mostró diferencias significativas a lo largo del embarazo en relación con la presencia de disnea.

Tabla XIV.- Mecánica pulmonar y transferencia gaseosa en los grupos con y sin disnea a las 12 semanas de la gestación.

|                           | <u>DISNEA</u> | <u>NO DISNEA</u> |      |
|---------------------------|---------------|------------------|------|
| FVC (l)                   | 3447 ± 427    | 3460 ± 461       | N.S. |
| FEV <sub>1</sub> (l)      | 3041 ± 395    | 3333 ± 313       | N.S. |
| FEV <sub>1</sub> /FVC (%) | 88,34 ± 4,5   | 89,6 ± 3,6       | N.S. |
| Raw (kPa/l/seg)           | 0,264 ± 0,09  | 0,254 ± 0,10     | N.S. |
| RV (l)                    | 1260 ± 210    | 1286 ± 272       | N.S. |
| ERV (l)                   | 1138 ± 360    | 1357 ± 172       | N.S. |
| IC (l)                    | 2454 ± 488    | 2513 ± 352       | N.S. |
| FRC (l)                   | 2398 ± 343    | 2643 ± 371       | N.S. |
| VC (l)                    | 3593 ± 515    | 3870 ± 431       | N.S. |
| TLC (l)                   | 4853 ± 482    | 5157 ± 633       | N.S. |
| RV/TLC (%)                | 26,18 ± 5,27  | 24,79 ± 3,30     | N.S. |
| TLCO<br>(mmol/min/kPa)    | 8,00 ± 1,25   | 8,47 ± 2,09      | N.S. |
| PIM (cmH <sub>2</sub> O)  | 76,5 ± 16,5   | 81,8 ± 13,3      | N.S. |
| PEM (cmH <sub>2</sub> O)  | 101,5 ± 22,4  | 108,7 ± 15,6     | N.S. |

FVC: capacidad vital forzada; FEV<sub>1</sub>: volumen espiratorio forzado en un segundo; Raw: resistencia vía aérea; RV: volumen residual; ERV: volumen de reserva espiratorio; IC: capacidad inspiratoria; FRC: capacidad residual funcional; VC: capacidad vital; TLC: capacidad pulmonar total; TLCO: capacidad de transferencia de monóxido de carbono; PIM: presión inspiratoria máxima; PEM: presión espiratoria máxima.

**Tabla XV.- Mecánica pulmonar y transferencia gaseosa en los grupos con y sin disnea a las 24 semanas de la gestación.**

|                           | <u>DISNEA</u> | <u>NO DISNEA</u> |      |
|---------------------------|---------------|------------------|------|
| FVC (l)                   | 3536 ± 373    | 3620 ± 286       | N.S. |
| FEV <sub>1</sub> (l)      | 3092 ± 325    | 3238 ± 226       | N.S. |
| FEV <sub>1</sub> /FVC (%) | 87,5 ± 3,3    | 89,5 ± 3,8       | N.S. |
| Raw (kPa/l/seg)           | 0,225 ± 0,07  | 0,259 ± 0,09     | N.S. |
| RV (l)                    | 1235 ± 193    | 1267 ± 235       | N.S. |
| ERV (l)                   | 1154 ± 291    | 1308 ± 156       | N.S. |
| IC (l)                    | 2611 ± 422    | 2652 ± 267       | N.S. |
| FRC (l)                   | 2390 ± 328    | 2576 ± 324       | N.S. |
| VC (l)                    | 3765 ± 369    | 3960 ± 314       | N.S. |
| TLC (l)                   | 5001 ± 286    | 5228 ± 457       | N.S. |
| RV/TLC (%)                | 24,80 ± 4,38  | 24,13 ± 3,27     | N.S. |
| TLCO<br>(mmol/min/kPa)    | 7,64 ± 1,28   | 8,39 ± 1,49      | N.S. |
| PIM (cmH <sub>2</sub> O)  | 75,9 ± 15,8   | 81,3 ± 9,2       | N.S. |
| PEM (cmH <sub>2</sub> O)  | 95,5 ± 18,3   | 106,8 ± 19,2     | N.S. |

FVC: capacidad vital forzada; FEV<sub>1</sub>: volumen espiratorio forzado en un segundo; Raw: resistencia vía aérea; RV: volumen residual; ERV: volumen de reserva espiratorio; IC: capacidad inspiratoria; FRC: capacidad residual funcional; VC: capacidad vital; TLC: capacidad pulmonar total; TLCO: capacidad de transferencia de monóxido de carbono; PIM: presión inspiratoria máxima; PEM: presión espiratoria máxima.

Tabla XVI.- Mecánica pulmonar y transferencia gaseosa en los grupos con y sin disnea a las 36 semanas de la gestación.

|                           | <u>DISNEA</u> | <u>NO DISNEA</u> |      |
|---------------------------|---------------|------------------|------|
| FVC (l)                   | 3474 ± 466    | 3525 ± 274       | N.S. |
| FEV <sub>1</sub> (l)      | 3033 ± 418    | 3119 ± 229       | N.S. |
| FEV <sub>1</sub> /FVC (%) | 87,3 ± 4,5    | 88,5 ± 2,7       | N.S. |
| Raw (kPa/l/seg)           | 0,251 ± 0,09  | 0,265 ± 0,12     | N.S. |
| RV (l)                    | 1018 ± 88     | 1003 ± 241       | N.S. |
| ERV (l)                   | 850 ± 311     | 1027 ± 187       | N.S. |
| IC (l)                    | 2898 ± 452    | 2866 ± 319       | N.S. |
| FRC (l)                   | 1868 ± 314    | 2030 ± 314       | N.S. |
| VC (l)                    | 3748 ± 502    | 3892 ± 417       | N.S. |
| TLC (l)                   | 4766 ± 535    | 4896 ± 522       | N.S. |
| RV/TLC (%)                | 21,5 ± 2,60   | 20,4 ± 4,04      | N.S. |
| TLCO<br>(mmol/min/kPa)    | 8,44 ± 1,20   | 9,44 ± 1,90      | N.S. |
| PIM (cmH <sub>2</sub> O)  | 81,8 ± 13,8   | 82,7 ± 11,7      | N.S. |
| PEM (cmH <sub>2</sub> O)  | 94,5 ± 14,3   | 105 ± 12,1       | N.S. |

FVC: capacidad vital forzada; FEV<sub>1</sub>: volumen espiratorio forzado en un segundo; Raw: resistencia vía aérea; RV: volumen residual; ERV: volumen de reserva espiratorio; IC: capacidad inspiratoria; FRC: capacidad residual funcional; VC: capacidad vital; TLC: capacidad pulmonar total; TLCO: capacidad de transferencia de monóxido de carbono; PIM: presión inspiratoria máxima; PEM: presión espiratoria máxima.

Tabla XVII.- Mecánica pulmonar y transferencia gaseosa en los grupos con y sin disnea después del parto.

|                           | <b>DISNEA</b> | <b>NO DISNEA</b> |      |
|---------------------------|---------------|------------------|------|
| FVC (l)                   | 3459 ± 324    | 3569 ± 301       | N.S. |
| FEV <sub>1</sub> (l)      | 3148 ± 403    | 3149 ± 217       | N.S. |
| FEV <sub>1</sub> /FVC (%) | 88,6 ± 3,3    | 88,4 ± 3,8       | N.S. |
| Raw (kPa/l/seg)           | 0,295 ± 0,09  | 0,342 ± 0,13     | N.S. |
| RV (l)                    | 1436 ± 435    | 1303 ± 300       | N.S. |
| ERV (l)                   | 1294 ± 233    | 1344 ± 145       | N.S. |
| IC (l)                    | 2291 ± 507    | 2496 ± 315       | N.S. |
| FRC (l)                   | 2731 ± 395    | 2647 ± 360       | N.S. |
| VC (l)                    | 3585 ± 496    | 3840 ± 377       | N.S. |
| TLC (l)                   | 5022 ± 585    | 5144 ± 504       | N.S. |
| RV/TLC (%)                | 28,5 ± 6,8    | 25,2 ± 4,6       | N.S. |
| TLCO<br>(mmol/min/kPa)    | 8,14 ± 1,08   | 8,72 ± 1,45      | N.S. |
| PIM (cmH <sub>2</sub> O)  | 79,5 ± 9,7    | 82,2 ± 12,6      | N.S. |
| PEM (cmH <sub>2</sub> O)  | 94,3 ± 14,2   | 101,6 ± 15,7     | N.S. |

FVC: capacidad vital forzada; FEV<sub>1</sub>: volumen espiratorio forzado en un segundo; Raw: resistencia vía aérea; RV: volumen residual; ERV: volumen de reserva espiratorio; IC: capacidad inspiratoria; FRC: capacidad residual funcional; VC: capacidad vital; TLC: capacidad pulmonar total; TLCO: capacidad de transferencia de monóxido de carbono; PIM: presión inspiratoria máxima; PEM: presión espiratoria máxima.

Tabla XVIII.- Consumo de oxígeno (ml/min).

|            | <b>DISNEA</b> | <b>NO DISNEA</b> |      |
|------------|---------------|------------------|------|
| 12 semanas | 211,3 ± 5,14  | 210,9 ± 6,47     | N.S. |
| 24 semanas | 242,0 ± 6,44  | 242 ± 6,10       | N.S. |
| 36 semanas | 258,1 ± 8,9   | 257,1 ± 8,39     | N.S. |
| Post-parto | 194,2 ± 6,1   | 194,7 ± 6,9      | N.S. |

Tabla XIX.- Consumo de oxígeno en relación con el peso corporal (ml/min/Kg).

|            | <b>DISNEA</b> | <b>NO DISNEA</b> |      |
|------------|---------------|------------------|------|
| 12 semanas | 3,69 ± 0,45   | 3,63 ± 0,25      | N.S. |
| 24 semanas | 3,89 ± 0,40   | 3,84 ± 0,33      | N.S. |
| 36 semanas | 3,89 ± 0,44   | 3,71 ± 0,35      | N.S. |
| Post-parto | 3,45 ± 0,42   | 3,30 ± 0,21      | N.S. |

### C. Ventilación y patrón respiratorio.

A diferencia de lo que sucede con el consumo de oxígeno en reposo, las embarazadas con disnea fisiológica se caracterizan por una mayor ventilación minuto con respecto a las que no la padecen. Esta diferencia es manifiesta en todos los trimestres de la gestación y se normaliza después del parto (Tablas XX-XXIII).

Como consecuencia de lo anterior, el grupo con disnea presenta, desde el primer trimestre, un mayor equivalente ventilatorio de oxígeno ( $V_E/\dot{V}O_2$ ) (Tablas XX-XXIII). Las embarazadas con disnea fisiológica experimentan una ventilación excesiva para las demandas metabólicas de modo precoz y sostenido (Fig. 44).

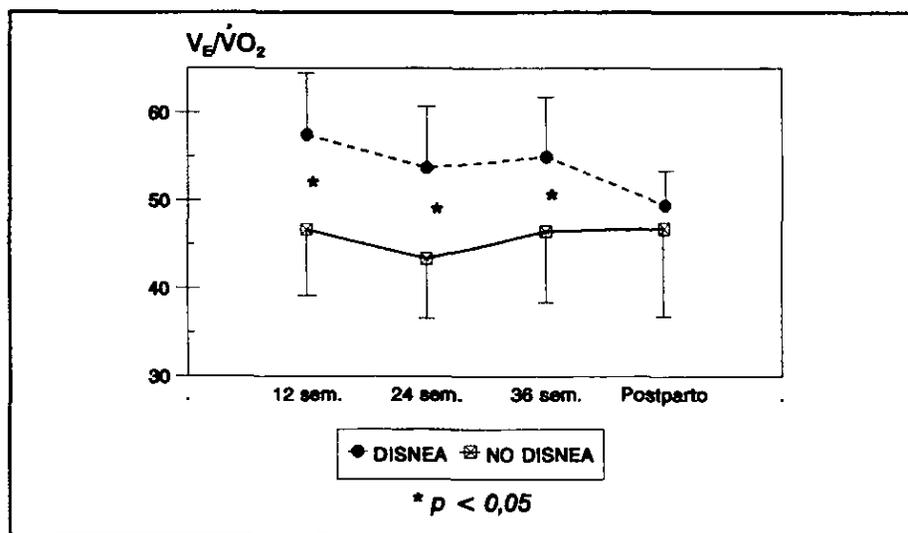
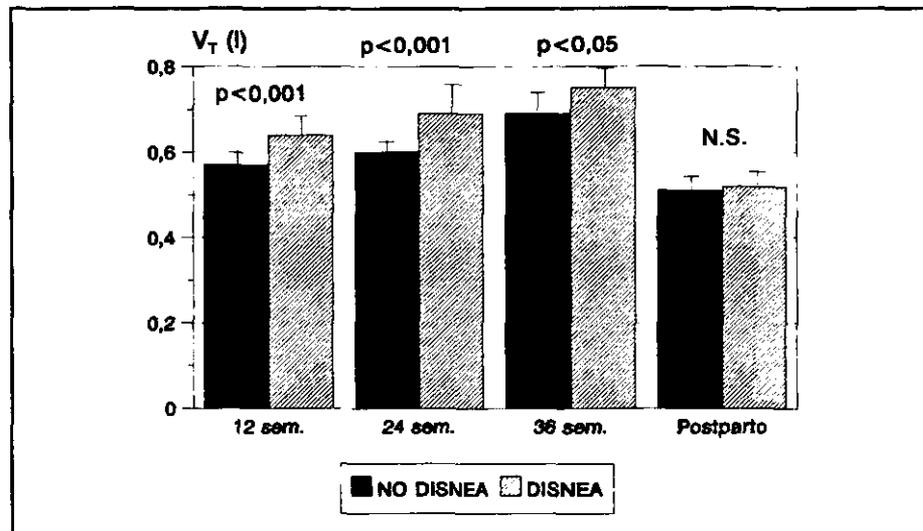


FIG. 44.- Equivalente ventilatorio de oxígeno ( $V_E/\dot{V}O_2$ ) a lo largo de la gestación, en relación con la presencia de disnea.

El incremento de la ventilación minuto en el grupo de disnea fisiológica es debido a un mayor volumen corriente ( $V_T$ ) (Fig. 45), ya que la frecuencia respiratoria

no se modifica (Tablas XX-XXIII).



**FIG. 45.-** Las embarazadas con disnea fisiológica presentan un mayor volumen corriente ( $V_T$ ) que las asintomáticas.

Salvo una diferencia puntual en el tiempo inspiratorio ( $T_i$ ) a las 24 semanas, los tiempos respiratorios no varían entre ambos grupos.

Las gestantes con disnea fisiológica también muestran un mayor flujo inspiratorio medio, en todos los trimestres (Tabla XX-XXIII).

#### D. Impulso inspiratorio central.

En las Tablas XX-XXIII puede apreciarse que durante todo el embarazo, la  $P_{0,1}$  está incrementada en las embarazadas con disnea (Fig. 46).

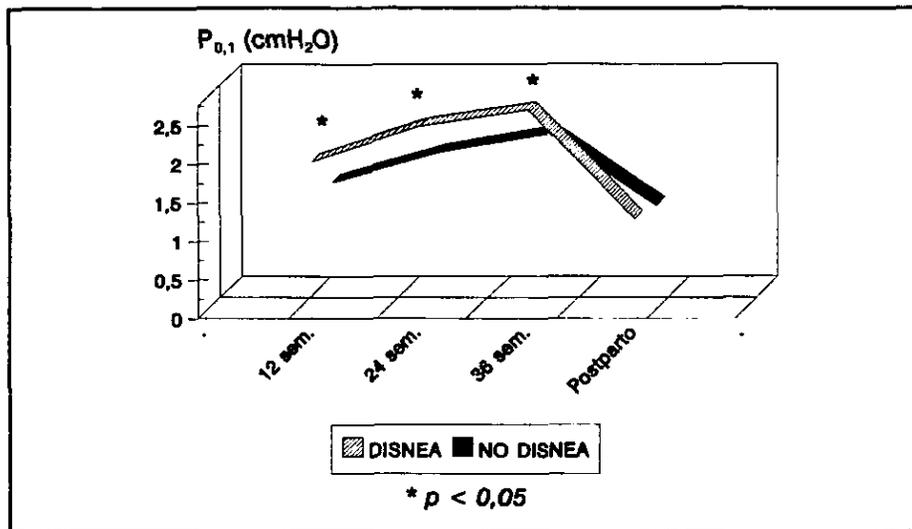
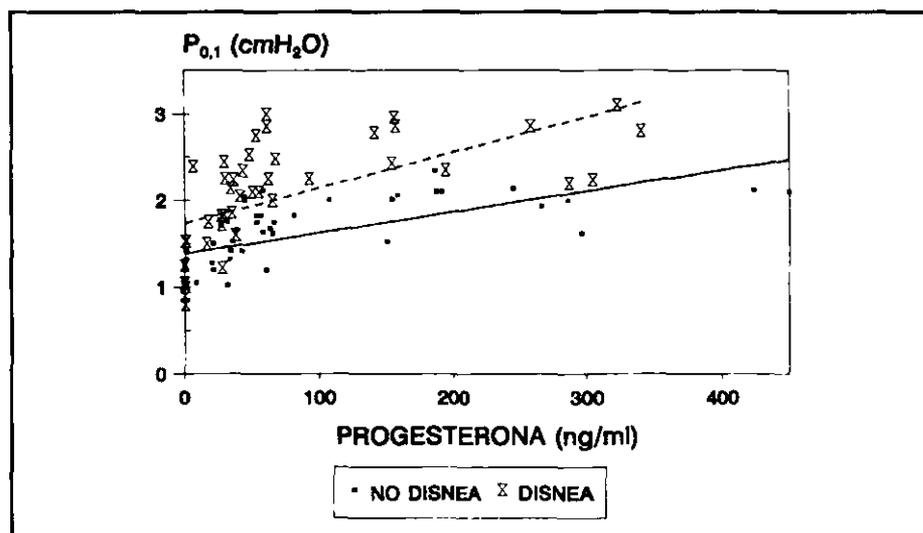


FIG. 46.- Evolución de la  $P_{0,1}$  durante el embarazo, en función de la presencia de disnea.

La relación entre la progesterona sérica y la  $P_{0,1}$  difiere en ambos grupos. Existe una correlación significativa entre ambas variables, tanto en las gestantes asintomáticas ( $r = 0,66$ ;  $r^2 = 0,43$ ) como en las que refieren disnea ( $r = 0,62$ ;  $r^2 = 0,12$ ). Pero en estas últimas, la recta de regresión está desplazada hacia arriba y tiene mayor pendiente (Fig. 47).



**FIG. 47.-** Correlación y rectas de regresión entre la  $P_{0,1}$  y la progesterona sérica en los grupos con disnea (línea intermitente) y sin disnea (línea continua).

Tabla XX.- Patrón respiratorio e impulso inspiratorio central a las 12 semanas del embarazo.

|  | DISNEA           | NO DISNEA        |        |
|--|------------------|------------------|--------|
| $V_T$ (l)                                      | $0,64 \pm 0,04$  | $0,57 \pm 0,03$  | < 0,01 |
| Ti (seg)                                       | $1,41 \pm 0,27$  | $1,64 \pm 0,33$  | N.S.   |
| Ttot (seg)                                     | $3,23 \pm 0,36$  | $3,53 \pm 0,47$  | N.S.   |
| Te (seg)                                       | $1,81 \pm 0,25$  | $1,89 \pm 0,37$  | N.S.   |
| f (seg <sup>-1</sup> )                         | $18,81 \pm 2,19$ | $17,26 \pm 2,51$ | N.S.   |
| $V_E$ (l/min)                                  | $12,15 \pm 1,57$ | $9,85 \pm 1,54$  | < 0,01 |
| Ti/Ttot  | $0,43 \pm 0,06$  | $0,46 \pm 0,07$  | N.S.   |
| $V_T/Ti$ (l/seg)                               | $0,47 \pm 0,09$  | $0,36 \pm 0,08$  | < 0,01 |
| $P_{0,1}$ (cmH <sub>2</sub> O)                 | $1,95 \pm 0,36$  | $1,41 \pm 0,22$  | < 0,01 |
| $P_{0,1}/V_T/Ti$<br>(cmH <sub>2</sub> O/l/seg) | $4,20 \pm 0,90$  | $4,10 \pm 1,06$  | N.S.   |
| $V_T/Kg$ (ml/Kg)                               | $11,32 \pm 1,71$ | $9,82 \pm 0,88$  | < 0,05 |
| $V_E/Kg$<br>(l/min/Kg)                         | $0,21 \pm 0,04$  | $0,17 \pm 0,03$  | < 0,05 |
| $V_E/\dot{V}O_2$                               | $57,49 \pm 7,29$ | $46,69 \pm 7,00$ | < 0,01 |

$V_T$ : volumen corriente; Ti: tiempo inspiratorio; Ttot: tiempo total; Te: tiempo espiratorio; f: frecuencia respiratoria;  $V_E$ : ventilación minuto; Ti/Ttot: fracción inspiratoria;  $V_T/Ti$ : flujo inspiratorio medio;  $P_{0,1}$ : presión de oclusión a los 100 msec. del inicio de la inspiración;  $P_{0,1}/V_T/Ti$ : impedancia inspiratoria efectiva;  $V_E/\dot{V}O_2$ : equivalente ventilatorio de oxígeno.

Tabla XXI. - Patrón respiratorio e impulso inspiratorio central a las 24 semanas del embarazo.

|  | <u>DISNEA</u>    | <u>NO DISNEA</u> |        |
|--|------------------|------------------|--------|
| $V_T$ (l)                                      | $0,69 \pm 0,05$  | $0,60 \pm 0,03$  | < 0,01 |
| Ti (seg)                                       | $1,42 \pm 0,25$  | $1,67 \pm 0,30$  | < 0,05 |
| Ttot (seg)                                     | $3,25 \pm 0,34$  | $3,54 \pm 0,49$  | N.S.   |
| Te (seg)                                       | $1,83 \pm 0,25$  | $1,86 \pm 0,39$  | N.S.   |
| f (seg <sup>-1</sup> )                         | $18,66 \pm 2,05$ | $17,29 \pm 2,66$ | N.S.   |
| $V_E$ (l/min)                                  | $12,99 \pm 1,76$ | $10,49 \pm 1,76$ | < 0,01 |
| Ti/Ttot  | $0,43 \pm 0,06$  | $0,47 \pm 0,06$  | N.S.   |
| $V_T/Ti$ (l/seg)                               | $0,50 \pm 0,10$  | $0,37 \pm 0,07$  | < 0,01 |
| $P_{0,1}$ (cmH <sub>2</sub> O)                 | $2,41 \pm 0,34$  | $1,80 \pm 0,18$  | < 0,01 |
| $P_{0,1}/V_T/Ti$<br>(cmH <sub>2</sub> O/l/seg) | $4,95 \pm 1,42$  | $4,98 \pm 1,05$  | N.S.   |
| $V_T/Kg$ (ml/Kg)                               | $11,22 \pm 1,64$ | $9,62 \pm 0,87$  | < 0,05 |
| $V_E/Kg$<br>(l/min/Kg)                         | $0,21 \pm 0,04$  | $0,16 \pm 0,03$  | < 0,05 |
| $V_E/\dot{V}O_2$                               | $53,71 \pm 7,38$ | $43,35 \pm 7,05$ | < 0,01 |

$V_T$ : volumen corriente; Ti: tiempo inspiratorio; Ttot: tiempo total; Te: tiempo espiratorio; f: frecuencia respiratoria;  $V_E$ : ventilación minuto; Ti/Ttot: fracción inspiratoria;  $V_T/Ti$ : flujo inspiratorio medio;  $P_{0,1}$ : presión de oclusión a los 100 mseg. del inicio de la inspiración;  $P_{0,1}/V_T/Ti$ : impedancia inspiratoria efectiva;  $V_E/\dot{V}O_2$ : equivalente ventilatorio de oxígeno.

**Tabla XXII.- Patrón respiratorio e impulso inspiratorio central a las 36 semanas del embarazo.**

|  | <b>DISNEA</b>    | <b>NO DISNEA</b> |        |
|--|------------------|------------------|--------|
| $V_T$ (l)                                      | $0,75 \pm 0,05$  | $0,69 \pm 0,04$  | < 0,01 |
| Ti (seg)                                       | $1,45 \pm 0,25$  | $1,69 \pm 0,31$  | N.S.   |
| Ttot (seg)                                     | $3,22 \pm 0,35$  | $3,53 \pm 0,47$  | N.S.   |
| Te (seg)                                       | $1,77 \pm 0,27$  | $1,84 \pm 0,40$  | N.S.   |
| f (seg <sup>-1</sup> )                         | $18,81 \pm 2,12$ | $17,29 \pm 2,54$ | N.S.   |
| $V_E$ (l/min)                                  | $14,18 \pm 1,87$ | $11,92 \pm 2,02$ | < 0,05 |
| Ti/Ttot  | $0,45 \pm 0,06$  | $0,48 \pm 0,07$  | N.S.   |
| $V_T/Ti$ (l/seg)                               | $0,53 \pm 0,10$  | $0,42 \pm 0,09$  | < 0,05 |
| $P_{0,1}$ (cmH <sub>2</sub> O)                 | $2,62 \pm 0,33$  | $2,04 \pm 0,17$  | < 0,01 |
| $P_{0,1}/V_T/Ti$<br>(cmH <sub>2</sub> O/l/seg) | $5,02 \pm 0,89$  | $5,01 \pm 0,95$  | N.S.   |
| $V_T/Kg$ (ml/Kg)                               | $11,39 \pm 1,59$ | $9,93 \pm 1,03$  | < 0,05 |
| $V_E/Kg$<br>(l/min/Kg)                         | $0,21 \pm 0,04$  | $0,17 \pm 0,03$  | < 0,05 |
| $V_E/\dot{V}O_2$                               | $54,97 \pm 7,39$ | $46,48 \pm 8,30$ | < 0,05 |

$V_T$ : volumen corriente; Ti: tiempo inspiratorio; Ttot: tiempo total; Te: tiempo espiratorio; f: frecuencia respiratoria;  $V_E$ : ventilación minuto; Ti/Ttot: fracción inspiratoria;  $V_T/Ti$ : flujo inspiratorio medio;  $P_{0,1}$ : presión de oclusión a los 100 mseg. del inicio de la inspiración;  $P_{0,1}/V_T/Ti$ : impedancia inspiratoria efectiva;  $V_E/\dot{V}O_2$ : equivalente ventilatorio de oxígeno.

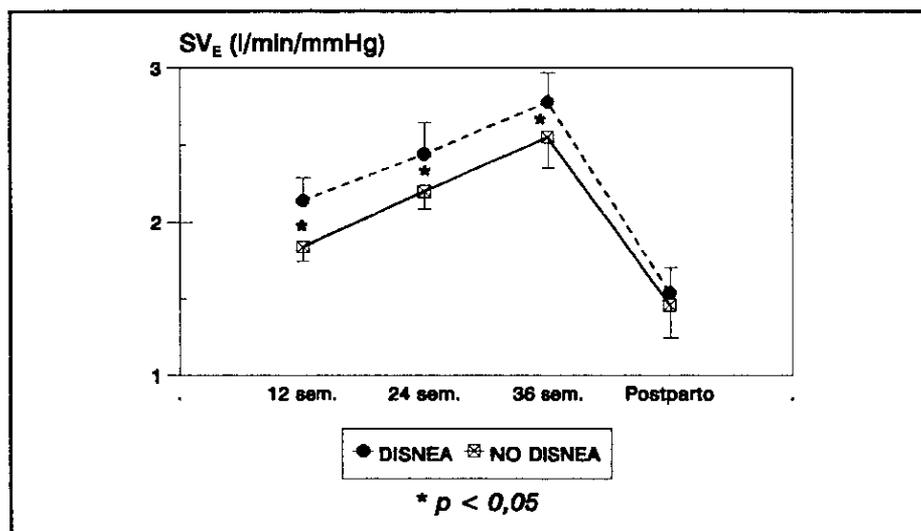
Tabla XXIII.- Patrón respiratorio e impulso inspiratorio central después del parto.

|  | <u>DISNEA</u>    | <u>NO DISNEA</u> |      |
|--|------------------|------------------|------|
| $V_T$ (l)                                      | $0,52 \pm 0,03$  | $0,51 \pm 0,03$  | N.S. |
| Ti (seg)                                       | $1,45 \pm 0,27$  | $1,59 \pm 0,33$  | N.S. |
| Ttot (seg)                                     | $3,33 \pm 0,36$  | $3,47 \pm 0,48$  | N.S. |
| Te (seg)                                       | $1,87 \pm 0,26$  | $1,88 \pm 0,41$  | N.S. |
| f (seg <sup>-1</sup> )                         | $18,21 \pm 2,07$ | $17,58 \pm 2,67$ | N.S. |
| $V_E$ (l/min)                                  | $9,60 \pm 1,06$  | $9,08 \pm 1,66$  | N.S. |
| Ti/Ttot  | $0,43 \pm 0,06$  | $0,45 \pm 0,07$  | N.S. |
| $V_T/Ti$ (l/seg)                               | $0,37 \pm 0,06$  | $0,34 \pm 0,09$  | N.S. |
| $P_{0,1}$ (cmH <sub>2</sub> O)                 | $1,21 \pm 0,31$  | $1,11 \pm 0,16$  | N.S. |
| $P_{0,1}/V_T/Ti$<br>(cmH <sub>2</sub> O/l/seg) | $3,29 \pm 0,84$  | $3,48 \pm 0,96$  | N.S. |
| $V_T/Kg$ (ml/Kg)                               | $9,36 \pm 1,06$  | $8,77 \pm 0,87$  | N.S. |
| $V_E/Kg$<br>(l/min/Kg)                         | $0,17 \pm 0,03$  | $0,15 \pm 0,03$  | N.S. |
| $V_E/\dot{V}O_2$                               | $49,46 \pm 5,37$ | $46,81 \pm 9,16$ | N.S. |

$V_T$ : volumen corriente; Ti: tiempo inspiratorio; Ttot: tiempo total; Te: tiempo espiratorio; f: frecuencia respiratoria;  $V_E$ : ventilación minuto; Ti/Ttot: fracción inspiratoria;  $V_T/Ti$ : flujo inspiratorio medio;  $P_{0,1}$ : presión de oclusión a los 100 mseg. del inicio de la inspiración;  $P_{0,1}/V_T/Ti$ : impedancia inspiratoria efectiva;  $V_E/\dot{V}O_2$ : equivalente ventilatorio de oxígeno.

#### D. Respuesta a la hipercapnia.

Las mujeres que han experimentado disnea durante la gestación presentan una mayor respuesta ventilatoria ( $SV_E$ ) y de la  $P_{0,1}$  ( $SP_{0,1}$ ) a la estimulación con  $CO_2$  durante todo el embarazo (Tablas XXIV-XXVI). Después del parto, la sensibilidad al  $CO_2$  es similar en ambos grupos (Fig. 48,49). No se observan diferencias en el umbral de respuesta a la hipercapnia ( $BV_E$ ,  $BP_{0,1}$ ).



**FIG. 48.- Respuesta ventilatoria a la hipercapnia en relación con la disnea.**

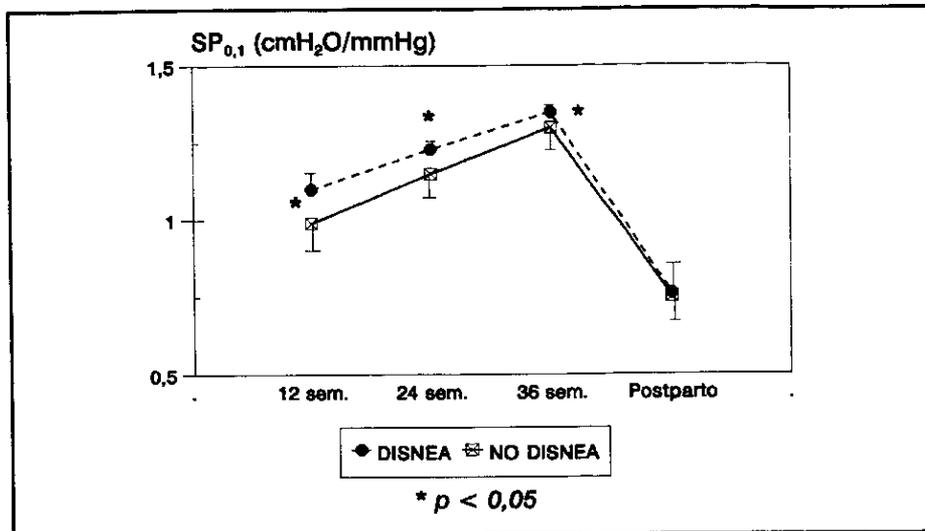


FIG. 49.- Respuesta del impulso inspiratorio central al CO<sub>2</sub> en relación con la disnea.

La respuesta de la ventilación y de la P<sub>0,1</sub> a la hipercapnia también se correlacionan de modo significativo con la progesterona sérica, aunque las pendientes de las rectas de regresión son mayores en el grupo con disnea (Fig. 50,51).

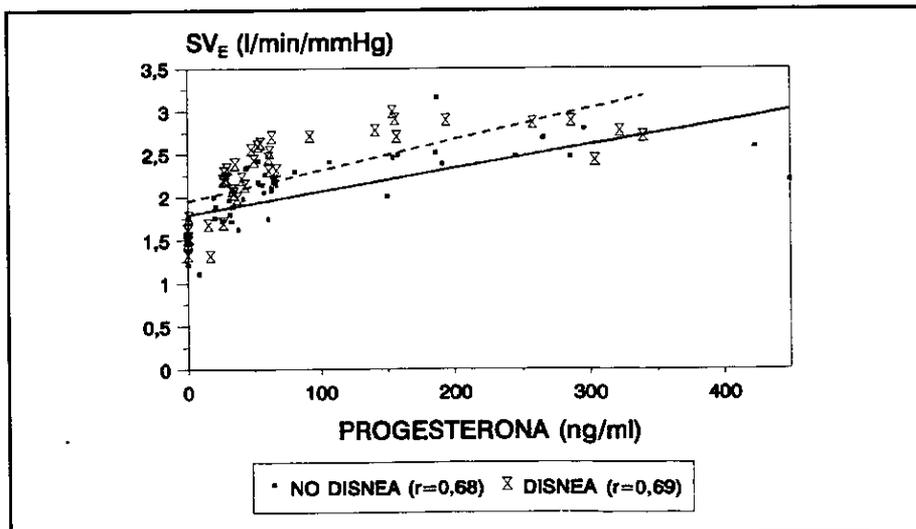


FIG. 50.- Correlación entre la SV<sub>E</sub> y la progesterona sérica. Rectas de regresión en el grupo con disnea (intermitente) y sin ella (continua).

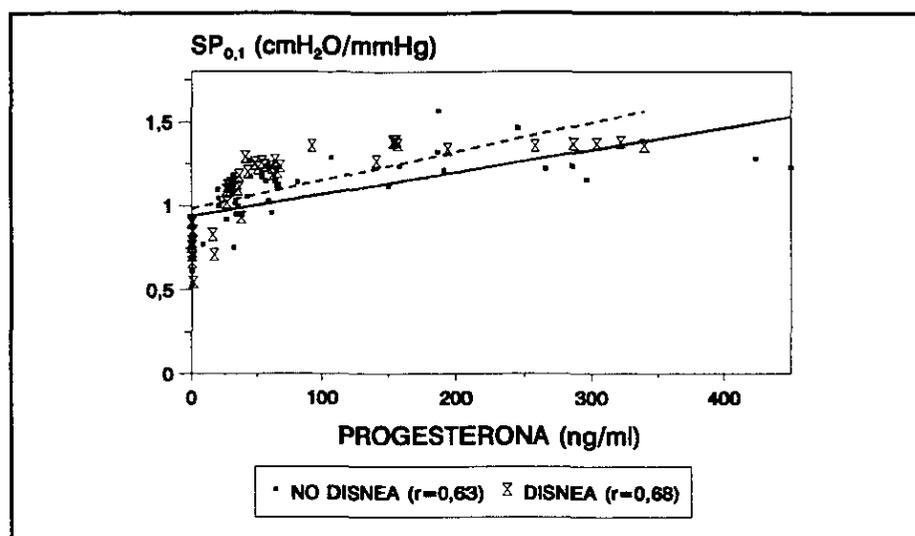


FIG. 51.- Correlación entre la  $SP_{0,1}$  y la progesterona sérica. La recta de regresión del grupo con disnea es la de trazado discontinuo.

### E. Respuesta a la hipoxia.

La pendiente de la respuesta ventilatoria al estímulo hipóxico ( $V_E/SaO_2$ ) es superior en el grupo con disnea durante los tres trimestres de la gestación (Tablas XXIV-XXV). Incluso después del parto, se observa que las mujeres que han tenido disnea en el embarazo mantienen una respuesta ventilatoria a la hipoxia más elevada (Tabla XXVI) (Fig. 52).

La respuesta del impulso inspiratorio a la estimulación hipóxica isocápnica progresiva ( $P_{0,1}/SaO_2$ ) también es más intensa en las mujeres con disnea, aunque después del parto no se aprecian diferencias entre ambos grupos (Tablas XXIV-XXVI) (Fig. 53).

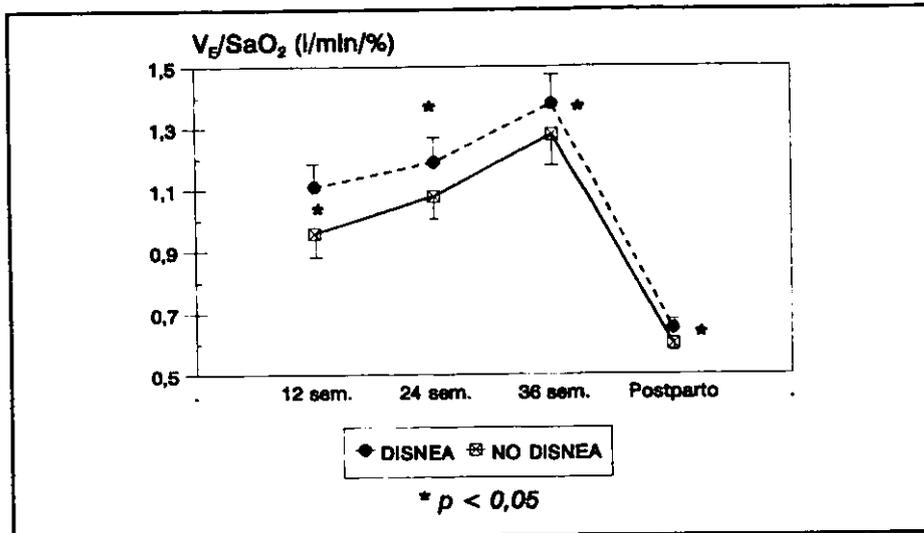


FIG. 52.- Diferencias en la respuesta ventilatoria a la hipoxia ( $V_E/SaO_2$ ) entre las gestantes asintomáticas y las que tienen disnea.

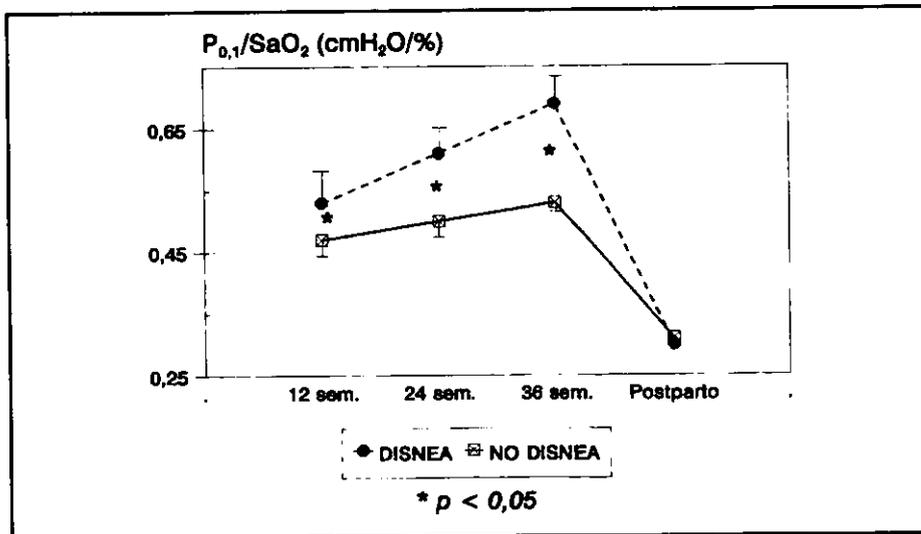
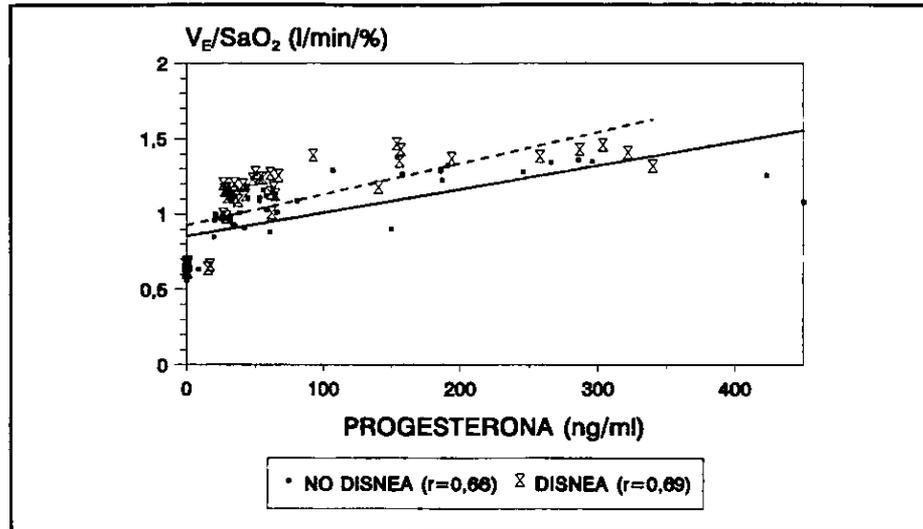
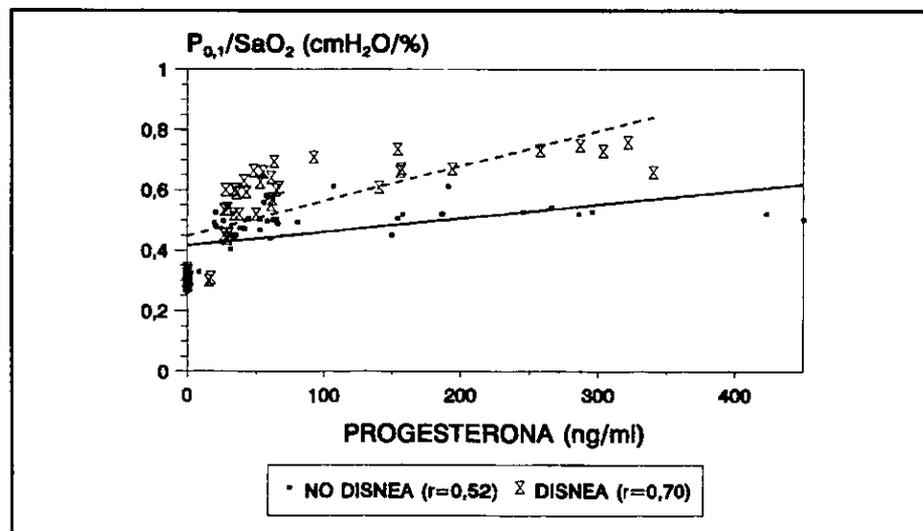


FIG. 53.- Respuesta de la  $P_{0,1}$  a la hipoxia ( $P_{0,1}/SaO_2$ ) en relación con la disnea.

En las Fig. 54,55 se aprecia que las gestantes con disnea presentan una recta de regresión entre la progesterona y la  $V_E/SaO_2$  o la  $P_{0,1}/SaO_2$  más inclinada que las embarazadas asintomáticas.



**FIG. 54.-** Correlación entre la  $V_E/SaO_2$  y la progesterona sérica. La recta de regresión del grupo con disnea es la discontinua.



**FIG. 55.-** Correlación entre la  $P_{0,1}/SaO_2$  y la progesterona sérica. La recta de regresión del grupo con disnea es la discontinua.

Tabla XXIV.- Diferencias en el control químico de la respiración. Exploración de las 12 semanas.

|   | <u>DISNEA</u> | <u>NO DISNEA</u> |         |
|---|---------------|------------------|---------|
| SV <sub>E</sub> (l/min/mmHg)                              | 2,14 ± 0,19   | 1,84 ± 0,13      | < 0,001 |
| SP <sub>0,1</sub> (cmH <sub>2</sub> O/mmHg)               | 1,10 ± 0,07   | 0,99 ± 0,10      | < 0,05  |
| BV <sub>E</sub> (mmHg)                                    | 43,96 ± 6,43  | 45,37 ± 6,59     | N.S.    |
| BP <sub>0,1</sub> (mmHg)                                  | 48,73 ± 0,47  | 48,53 ± 0,36     | N.S.    |
| V <sub>E</sub> /SaO <sub>2</sub> (l/min/%)                | 1,11 ± 0,07   | 0,96 ± 0,07      | < 0,001 |
| P <sub>0,1</sub> /SaO <sub>2</sub> (cmH <sub>2</sub> O/%) | 0,53 ± 0,06   | 0,47 ± 0,03      | < 0,05  |

Tabla XXV.- Diferencias en el control químico de la respiración. Exploración de las 24 semanas.

|   | <u>DISNEA</u> | <u>NO DISNEA</u> |         |
|---|---------------|------------------|---------|
| SV <sub>E</sub> (l/min/mmHg)                              | 2,44 ± 0,17   | 2,20 ± 0,12      | < 0,001 |
| SP <sub>0,1</sub> (cmH <sub>2</sub> O/mmHg)               | 1,23 ± 0,02   | 1,15 ± 0,06      | < 0,001 |
| BV <sub>E</sub> (mmHg)                                    | 44,66 ± 6,75  | 43,96 ± 4,39     | N.S.    |
| BP <sub>0,1</sub> (mmHg)                                  | 48,54 ± 0,45  | 48,56 ± 0,51     | N.S.    |
| V <sub>E</sub> /SaO <sub>2</sub> (l/min/%)                | 1,19 ± 0,07   | 1,08 ± 0,07      | < 0,001 |
| P <sub>0,1</sub> /SaO <sub>2</sub> (cmH <sub>2</sub> O/%) | 0,61 ± 0,05   | 0,50 ± 0,03      | < 0,001 |

SV<sub>E</sub>: pendiente de la respuesta ventilatoria a la hipercapnia; SP<sub>0,1</sub>: pendiente de la respuesta de la P<sub>0,1</sub> al CO<sub>2</sub>; BV<sub>E</sub>: ordenada en el origen de la respuesta ventilatoria a la hipercapnia; BP<sub>0,1</sub>: ordenada en el origen de la respuesta de la P<sub>0,1</sub> al CO<sub>2</sub>; V<sub>E</sub>/SaO<sub>2</sub>: pendiente de la respuesta ventilatoria a la hipoxia; P<sub>0,1</sub>/SaO<sub>2</sub>: pendiente de la respuesta de la P<sub>0,1</sub> a la hipoxia.

Tabla XXVI.- Diferencias en el control químico de la respiración. Exploración de las 36 semanas.

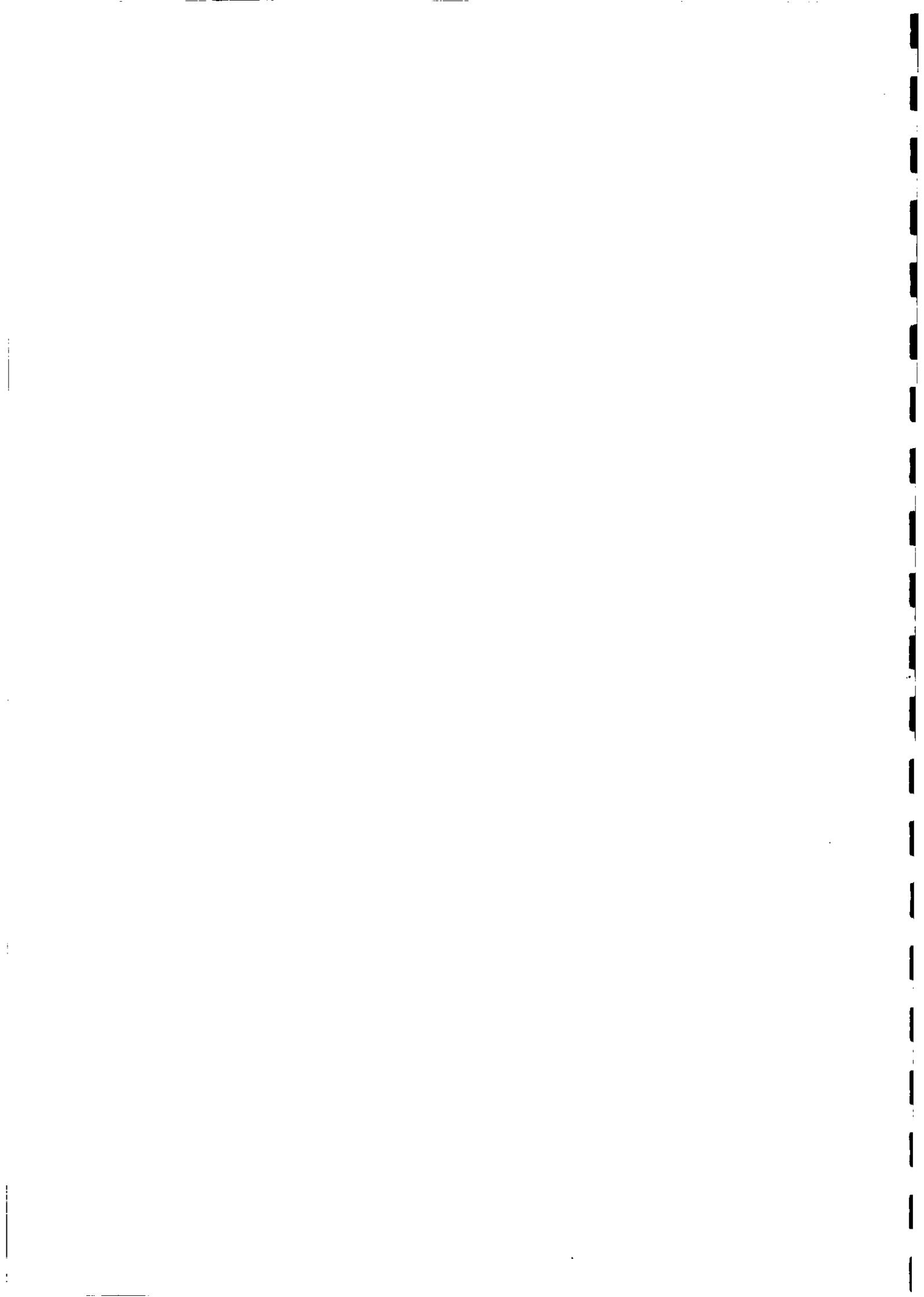
|   | DISNEA       | NO DISNEA    |         |
|---|--------------|--------------|---------|
| SV <sub>E</sub> (l/min/mmHg)                              | 2,78 ± 0,15  | 2,55 ± 0,24  | < 0,05  |
| SP <sub>0,1</sub> (cmH <sub>2</sub> O/mmHg)               | 1,35 ± 0,03  | 1,30 ± 0,11  | < 0,05  |
| BV <sub>E</sub> (mmHg)                                    | 43,10 ± 7,48 | 46,88 ± 5,40 | N.S.    |
| BP <sub>0,1</sub> (mmHg)                                  | 48,54 ± 0,31 | 48,32 ± 0,41 | N.S.    |
| V <sub>E</sub> /SaO <sub>2</sub> (l/min/%)                | 1,38 ± 0,08  | 1,28 ± 0,08  | < 0,05  |
| P <sub>0,1</sub> /SaO <sub>2</sub> (cmH <sub>2</sub> O/%) | 0,69 ± 0,04  | 0,53 ± 0,03  | < 0,001 |

Tabla XXVII.- Diferencias en el control químico de la respiración. Exploración cuatro meses después del parto.

|   | DISNEA       | NO DISNEA    |        |
|---|--------------|--------------|--------|
| SV <sub>E</sub> (l/min/mmHg)                              | 1,54 ± 0,13  | 1,46 ± 0,20  | N.S.   |
| SP <sub>0,1</sub> (cmH <sub>2</sub> O/mmHg)               | 0,76 ± 0,10  | 0,75 ± 0,10  | N.S.   |
| BV <sub>E</sub> (mmHg)                                    | 44,66 ± 7,29 | 47,52 ± 5,23 | N.S.   |
| BP <sub>0,1</sub> (mmHg)                                  | 48,70 ± 0,50 | 48,81 ± 0,49 | N.S.   |
| V <sub>E</sub> /SaO <sub>2</sub> (l/min/%)                | 0,65 ± 0,02  | 0,60 ± 0,03  | < 0,01 |
| P <sub>0,1</sub> /SaO <sub>2</sub> (cmH <sub>2</sub> O/%) | 0,30 ± 0,01  | 0,31 ± 0,02  | N.S.   |

SV<sub>E</sub>: pendiente de la respuesta ventilatoria a la hipercapnia; SP<sub>0,1</sub>: pendiente de la respuesta de la P<sub>0,1</sub> al CO<sub>2</sub>; BV<sub>E</sub>: ordenada en el origen de la respuesta ventilatoria a la hipercapnia; BP<sub>0,1</sub>: ordenada en el origen de la respuesta de la P<sub>0,1</sub> al CO<sub>2</sub>; V<sub>E</sub>/SaO<sub>2</sub>: pendiente de la respuesta ventilatoria a la hipoxia; P<sub>0,1</sub>/SaO<sub>2</sub>: pendiente de la respuesta de la P<sub>0,1</sub> a la hipoxia.

**V. DISCUSSION.**



## **I. - DISCUSION DE LOS METODOS EMPLEADOS.**

### **A. ESTUDIO DE LA REGULACION DE LA RESPIRACION.**

Las razones que nos han llevado a seleccionar los procedimientos descritos para el estudio del control de la respiración son diversas.

El registro del **patrón respiratorio** se efectuó respirando a través de una boquilla, en lugar de utilizar un pletismógrafo inductivo, por tratarse de un método más fiable, sencillo y menos costoso (5). Además, permite utilizar el mismo circuito para la determinación de la  $P_{O_1}$  y de las respuestas al  $CO_2$  y a la hipoxia. Por otro lado, el principal estudio sobre el comportamiento del patrón respiratorio en el embarazo fué realizado por Contreras et al.(10), quienes también lo registraron utilizando una pieza bucal.

El estímulo hipercápnico en estado estable presenta dos problemas fundamentales con respecto al hipercápnico progresivo: requiere alcanzar un estado estable (110) y, si se lleva a cabo de forma escalonada, puede existir un solapamiento entre las sucesivas etapas (136). Por todo ello, precisa más tiempo para su realización. El estímulo hipercápnico hiperóxico progresivo es un procedimiento sencillo, rápido y seguro (5). Establece un menor gradiente de  $CO_2$  entre la sangre arterial y los quimiorreceptores (123). Es precisamente el método utilizado por diversos grupos (3,255,276-278) en el embarazo y durante el tratamiento con hormonas.

Las pruebas disponibles para valorar la respuesta hipóxica plantean ciertos inconvenientes. El test hiperóxico de respiración única resulta muy dependiente del volumen corriente, frecuencia respiratoria,  $P_{A}O_2$  inicial y de la distribución de la

ventilación (5). A lo largo del embarazo existe un cierto desequilibrio en la relación ventilación-perfusión (1) como consecuencia del cierre de la pequeña vía (244,248), por lo que no parece el procedimiento idóneo en esta situación. El estímulo hipóxico en estado estable tiene una mayor duración, con la consiguiente dificultad para mantener la isocapnia (5).

La prueba hipóxica isocápnica progresiva es la más utilizada (5), ya que, debido a su menor duración, no es tan difícil mantener la isocapnia (5). De hecho, en las embarazadas que hemos estudiado, no fue necesario añadir  $\text{CO}_2$  al circuito de reinhalación para mantener la  $\text{P}_{\text{ET}}\text{CO}_2$  estable. Se ha utilizado para valorar la regulación de la respiración durante el ciclo menstrual y en tratamientos hormonales (12,272,273,277,281). Algunos autores (255,282), incluso, la han empleado para determinar la respuesta ventilatoria a la hipoxia en la gestación.

A pesar de todas las ventajas que presentan los métodos seleccionados, también plantean ciertos problemas que podrían condicionar su utilidad. A continuación revisamos los más importantes.

1.- El empleo de una **pieza bucal** para el registro del patrón respiratorio puede modificar algunos parámetros, con respecto a la pletismografía inductiva. El volumen corriente aumenta y la frecuencia respiratoria disminuye cuando se utiliza una boquilla (99-104). Sin embargo, como este procedimiento ha sido el mismo a lo largo de todo el estudio, los resultados son perfectamente comparables.

2.- Resulta conocido, desde hace años, que la **postura corporal** influye sobre el control de la respiración:

- Al pasar de decúbito supino a posición sentada, la capacidad residual

funcional (FRC) aumenta (143).

- El cambio en los volúmenes pulmonares induce, para algunos, un incremento de la ventilación minuto ( $V_E$ ) de hasta un 20% (143); para otros autores algo menor (130).

- El volumen corriente y el flujo inspiratorio medio son mayores si se miden en sujetos sentados que en decúbito (143). Esto es debido a la disminución de la resistencia al flujo aéreo y al incremento de la actividad de los músculos inspiratorios extradiafragmáticos (143).

El cambio de posición no tiene repercusión sobre el impulso inspiratorio central (130), la respuesta ventilatoria o de la  $P_{0,1}$  a la hipercapnia (130,143), ni sobre la respuesta ventilatoria a la hipoxia (144). En este sentido, se ha propuesto que el impulso neural de los músculos respiratorios oscila para compensar las alteraciones de los volúmenes pulmonares y de la longitud muscular, que se originan al cambiar de posición (130).

Hemos optado por efectuar todas las determinaciones con las embarazadas sentadas, por su mayor comodidad y para mantener la misma posición en la que se midieron los volúmenes pulmonares y el consumo de oxígeno. Además, en esta posición, se reduce la influencia de los volúmenes pulmonares sobre el impulso inspiratorio central, puesto que la FRC es mayor que en supino. En cualquier caso, nuestros resultados son comparables porque fueron obtenidos en la misma posición en todas las participantes.

3.- El registro del patrón respiratorio mediante un sistema informatizado ha sido utilizado por muchos autores (95-97), resultando fiable y reproducible. Nuestro

método (98,153,154,156,160,174) es similar al empleado por Contreras et al. (10) en el estudio del patrón respiratorio durante el embarazo.

4.- El **procedimiento de medición de la  $P_{0,1}$**  también requiere algunos comentarios. En ciertos casos, pueden existir diferencias entre la presión de oclusión medida en boca y en esófago, debido a unidades pulmonares con distintas constantes de tiempo (121). Como esta circunstancia no se ha descrito en el embarazo, tratando de ser poco agresivos, se optó por medir la presión en boca.

El registro gráfico y la medida manual de la presión están ampliamente contrastados (5,119). Su principal ventaja radica en poder observar y seleccionar las maniobras según su trazado (89). La presión se midió a partir del punto de presión cero porque es el más empleado (5) y ofrece los mismos resultados que si se calcula desde el inicio de la onda de presión inspiratoria (119).

Como control de calidad de la técnica, se valoró la fiabilidad de la lectura de los trazados de presión de oclusión y de ventilación sobre el grupo de referencia de nuestro Laboratorio, sin apreciar diferencias inter ni intraobservador.

5.- Otro problema a considerar es que, tanto el estímulo hipercápnico como el hipóxico, pueden **infravalorar la respuesta ventilatoria** cuando la impedancia pulmonar está elevada (5). Para obviarlo, hemos medido además de la respuesta de la ventilación, la del impulso inspiratorio central ( $P_{0,1}$ ), que no ha sido considerado por otros autores durante el embarazo.

Sin duda alguna, el aspecto metodológico de mayor importancia es la **seguridad de las técnicas de reinhalación** para la madre y para el feto.

La hiperventilación puede tener repercusión fetal, pero sólo cuando se acompaña de hipocapnia (225). El estímulo hipercápnico ha sido empleado en distintos momentos del embarazo para valorar la inducción de movimientos respiratorios fetales (9,380) o la respuesta ventilatoria (3,255,282). En ninguno de ellos se han descrito complicaciones maternas ni fetales. El criterio de parada utilizado (incremento de la  $P_{ET}CO_2$  de 10 mmHg) es el propuesto por Moore et al. (282) para el embarazo.

La hipoxia materna severa influye sobre la frecuencia cardíaca y la oxigenación fetales. Mientras que la hipoxia aguda leve-moderada (fracción inspirada de oxígeno ó  $FiO_2 > 12\%$ ) no modifica la frecuencia cardíaca fetal, la severa ( $FiO_2$ : 8-12%) desencadena bradicardia (381,382). Es posible que las mujeres con embarazos complicados sean más propensas a tener una respuesta anómala de la frecuencia cardíaca a la hipoxia (382). Por esta razón, Copher y Huber (382), para valorar la reserva placentaria, han sugerido la realización rutinaria de un test hipóxico agudo durante el embarazo.

La repercusión de la hipoxia materna sobre la oxigenación fetal fue estudiada por Wulf (8). Hizo respirar a mujeres embarazadas mezclas de gas con una  $FiO_2$  que oscilaba entre 7 y 100%, observando los efectos sobre el intercambio de gas placentario y sobre la  $PO_2$  arterial y venosa fetal. Comprobó que el aporte de oxígeno al feto era adecuado cuando la madre recibía una  $FiO_2$  superior al 10% (8).

Diversos autores han sometido a mujeres grávidas a la estimulación hipóxica isocápnica progresiva, sin apreciar complicación alguna (255,282).

Para tener una mayor seguridad en la estimulación hipóxica, hemos añadido al criterio de parada habitual ( $SaO_2 < 80\%$ ) (5), otro alternativo ( $P_1O_2 < 90$  mmHg).

Dado que la presión barométrica en nuestro Laboratorio es 720 mmHg y la presión de vapor de agua 47 mmHg, resulta evidente que a una  $P_1O_2$  de 90 mmHg corresponde una  $FiO_2$  de 13,5%. Punto de corte superior al 10% de  $FiO_2$ , referido por Wulf (8) como seguro para el feto.

A su vez, si consideramos que durante el embarazo la  $PaCO_2$  media oscila entre 27-32 mmHg (227,252) y la relación de intercambio respiratorio (R) mantiene un valor medio de 0,8 (255), se puede calcular la  $P_AO_2$  a partir de la  $P_1O_2$ . Bajo estas condiciones, para una  $P_1O_2$  de 90 mmHg se obtendría una  $P_AO_2$  mínima de 50 mmHg, que Moore et al. (282) consideran segura durante el embarazo y permite alcanzar la misma respuesta que si la  $P_AO_2$  se reduce a 40 mmHg (383).

El estímulo hipóxico tampoco tiene repercusión sobre la madre (5). Únicamente se ha descrito un caso de bradicardia paradójica, que remitió espontáneamente, en un sujeto sometido a estímulo hipóxico isocápnico progresivo (384).

En nuestro estudio, no se registró complicación alguna secundaria a las pruebas de reinhalación entre las embarazadas estudiadas.

Un último aspecto a considerar, es la **variabilidad y reproducibilidad** de los métodos empleados para el estudio del control de la respiración.

Se ha descrito una considerable variabilidad del patrón respiratorio (95,96,108,109,112-115), de la presión de oclusión (119,127), del estímulo hipercápnico (6,116,117,119,127,138) y del hipóxico (7,13,127,138). Dado que en este trabajo se han realizado medidas repetidas en las mismas pacientes, interesa sobre todo la reproducibilidad de cada método.

La reproducibilidad de los procedimientos descritos fué valorada en el grupo de

referencia de nuestro Laboratorio (datos no publicados). Todos los métodos cumplían el criterio de reproducibilidad de la "British Standards Institution" (379): que el 95% de las diferencias entre dos determinaciones sea menor de dos desviaciones estándar (379).

El coeficiente de reproducibilidad del  $V_T$  fué 0,07 l, de la  $P_{0,1}$  0,2 cmH<sub>2</sub>O, de la pendiente  $V_E/SaO_2$  0,1 l/min/% y de la pendiente  $SV_E$  0,35 l/min/mmHg.

Si comparamos estos coeficientes con los resultados reflejados en las Tablas VIII, X y XI, se puede comprobar que la mayoría de las diferencias entre dichos parámetros son superiores a sus coeficientes de reproducibilidad. En consecuencia, sus modificaciones no pueden ser atribuidas a la variabilidad del método. Esta observación resulta todavía más importante, si consideramos que en el grupo de referencia del Laboratorio debe existir una mayor dispersión de las medidas que en el grupo de gestantes estudiadas, porque abarca ambos sexos y tiene unos rangos de edad, peso y talla más amplios.

#### B. VALORACION DE LA DISNEA.

La disnea referida por las gestantes fué clasificada como fisiológica únicamente por datos clínicos. El hecho de que su intensidad no interfiera con las actividades habituales y que aparezca precozmente para estabilizarse o mejorar a término, son sus principales características diferenciales con la disnea de origen pulmonar o cardíaco (350,353,356). Todas las embarazadas disneicas cumplían estas características, además de la ausencia de síntomas o signos concurrentes (Tabla II) (352). No se llevaron a cabo pruebas más específicas (ecocardiografía, cateterismo o ergometría) por no existir

indicación clínica.

Yernault (385) propuso, en 1990, que la realización de tests de provocación bronquial podría ser útil para filiar la disnea del embarazo. Sin embargo, más recientemente, la "European Respiratory Society" considera a la gestación como una contraindicación relativa de las mismas (386). Por este último motivo y por la nula sospecha clínica de hiperreactividad bronquial, las participantes en el estudio no fueron sometidas a pruebas de broncoprovocación.

En cualquier caso, la presentación típica y la ausencia de datos clínicos de enfermedad cardíaca o pulmonar son suficientes para tipificar la disnea gestacional como fisiológica, según opina Zeldis (352).

Se eligió la escala de Borg modificada para cuantificar la sensación de disnea en el embarazo por su sencillez y estabilidad (328), así como por su elevada fiabilidad (330,332). Además, se consideró que ya había sido empleada en estudios previos (4,335) y que posee una reproducibilidad superior a la escala visual analógica durante periodos muy prolongados (329,340-342).

## **2.- DISCUSION DE LOS RESULTADOS.**

### **A. CONTROL DE LA RESPIRACION DURANTE EL EMBARAZO.**

Nuestros resultados confirman que durante el embarazo se produce un estado de hiperventilación (Tabla VIII). El aumento global de la ventilación minuto ( $V_E$ ) con respecto a después del parto es de un 39%. Un 44% de este ascenso se alcanza a las doce semanas de la gestación. Comprobamos, por tanto, que la hiperventilación gravídica es un fenómeno precoz y progresivo.

Tales hallazgos están en concordancia con los referidos por otros autores en animales (268,269). Sin embargo, nuestros resultados muestran ciertas diferencias con otros estudios sobre mujeres embarazadas. En ellos (10,232,255), el incremento de la ventilación minuto es levemente inferior, entre un 19-30%. En cuanto al perfil de la hiperventilación a lo largo del embarazo también hay alguna discrepancia. Contreras et al. (10) y otros autores (232,255) describen una hiperventilación precoz, pero estable a lo largo de la gestación. Nosotros, así como Cugell (238) y Prowse (207), apreciamos una hiperventilación igualmente precoz, pero que continúa aumentando a medida que el embarazo progresa.

La razón de esta diferencia probablemente radica en que el grupo de embarazadas estudiadas por Contreras et al. (10) tienen una mayor limitación mecánica a la ventilación. De hecho, la ganancia de peso es más intensa en su grupo ( $> 20\%$ ) (10) que en el nuestro (17%). La influencia de este factor resulta patente cuando expresamos la ventilación minuto en relación al peso corporal ( $V_E/Kg$ ). En este caso, aumenta

precozmente, pero después mantiene una meseta durante el resto del embarazo (Tabla IX).

**- Patrón respiratorio.**

Los resultados obtenidos muestran que el patrón respiratorio de las embarazadas se caracteriza por un mayor volumen corriente ( $V_T$ ), sin cambios en los tiempos respiratorios (Tabla VIII). En las gestantes a término, el  $V_T$  resulta un 38% mayor que después del parto; el aumento es progresivo desde el inicio del embarazo.

Estos hallazgos están en contradicción con el comportamiento de algunos animales (gatas y ratas) durante la preñez, en las que, además del incremento del  $V_T$ , también aumenta la frecuencia respiratoria (11,267). Otros autores (10,231,235,255) aprecian, al igual que nosotros, que en la mujer embarazada la hiperventilación está producida por mayor volumen corriente, sin que la frecuencia respiratoria se modifique.

Un aumento del volumen corriente puede ser ocasionado por un mayor tiempo inspiratorio, por un flujo inspiratorio medio más elevado o por ambos (89). Dado que en el embarazo el tiempo inspiratorio no varía, el incremento del  $V_T$  es debido a un mayor flujo inspiratorio medio, como se aprecia en la Tabla VIII. Esto sugiere que la hiperventilación del embarazo podría ser consecuencia de un mayor impulso inspiratorio central. Para valorar este mecanismo es necesario analizar el comportamiento de la presión de oclusión en boca a los 100 msec del inicio de la inspiración o  $P_{0,1}$ .

**- Impulso inspiratorio central.**

La  $P_{0,1}$  se encuentra elevada a las doce semanas de la gestación y continúa

ascendiendo hasta el final del embarazo (Tabla X). Resultado que concuerda con el obtenido por Contreras et al. (10), únicos autores que han investigado el comportamiento de la  $P_{0,1}$  durante el embarazo.

La magnitud del incremento de la  $P_{0,1}$  al final del embarazo, según Contreras et al. (10), es del 83%. En nuestras voluntarias, a las 36 semanas de la gestación, la  $P_{0,1}$  fue el doble de la registrada en el post-parto (Tabla X). Mientras que el flujo inspiratorio medio ( $V_T/Ti$ ), una medida más variable del impulso inspiratorio central, sólo aumentó un 34% (Tabla VIII).

La diferencia en el comportamiento de la  $P_{0,1}$  y del  $V_T/Ti$  determina que la impedancia inspiratoria efectiva ( $P_{0,1}/V_T/Ti$ ) esté elevada en el embarazo y que ascienda de modo progresivo a lo largo del mismo (Tabla X). Esto supone que, para valorar adecuadamente la respuesta respiratoria a ciertos estímulos ( $CO_2$  o hipoxia), sea imprescindible registrar la respuesta de la  $P_{0,1}$  en lugar de la ventilación. A pesar de ello, este parámetro no había sido considerado hasta la fecha en la estimulación hipercápnica ni en la hipóxica durante el embarazo.

Antes de asumir que el incremento de la  $P_{0,1}$  observado en las gestantes es debido a un mayor impulso inspiratorio central, es necesario considerar todas las circunstancias que pueden modificar la  $P_{0,1}$ . Dicho parámetro puede estar alterado cuando existen lesiones de las fibras nerviosas, trastornos de las uniones neuromusculares, alteraciones de la función muscular, cambios en los volúmenes pulmonares, modificaciones en la forma de la caja torácica o variaciones en la impedancia respiratoria (118).

No se ha descrito que en el embarazo existan lesiones de las fibras nerviosas ni de las uniones neuromusculares. Además, únicamente justificarían una reducción de la

$P_{0,1}$ , nunca su ascenso.

Alteraciones de la función muscular son capaces de modificar la presión generada ante un determinado impulso neural (118). Esto es evidente en circunstancias que producen debilidad muscular (miopatías, trastornos electrolíticos, reducción del flujo sanguíneo muscular, malnutrición o fármacos) o que aumenten la potencia muscular (reclutamiento de grupos musculares accesorios) (118).

Sin embargo, la función muscular no parece responsable del aumento de la  $P_{0,1}$  registrado durante la gestación. Gilroy et al. (231), en cinco gestantes, no apreciaron diferencias en la presión inspiratoria máxima (PIM) ni en la presión espiratoria máxima (PEM) entre el tercer trimestre y un mes después del parto. En nuestra serie, tampoco se observan modificaciones de la PIM ni de la PEM a lo largo del embarazo (Tabla VII). Este hallazgo ha sido corroborado por Contreras et al. (10), quienes, además, no detectaron diferencias en la presión transdiafragmática máxima entre las 36 semanas del embarazo y después del parto.

La  $P_{0,1}$  también puede estar modificada por cambios en los volúmenes pulmonares. La variación de los volúmenes estáticos induce, de modo crónico, atrofia o hipertrofia muscular, capaz de alterar su función (118). Como ya se ha comentado, este mecanismo no parece desempeñar papel alguno en la mujer gestante, porque no se evidencian alteraciones de la fuerza muscular.

Las oscilaciones de los volúmenes pulmonares pueden influir en la  $P_{0,1}$  por otra vía. La reducción del volumen pulmonar origina el alargamiento del diafragma y de las fibras musculares inspiratorias que, en función de la relación longitud-tensión, desarrollarán más fuerza para un mismo impulso neural (89). De igual modo, un menor

volumen pulmonar acorta el radio de curvatura del diafragma que, según la ley de Laplace ( $P = 2 T/r$ ), para una tensión determinada generará más presión (89). A través de estos dos mecanismos, un descenso del volumen pulmonar induce una  $P_{0,1}$  mayor. Se ha comprobado que una variación en la capacidad residual funcional (FRC) de 500 ml modifica la presión transdiafragmática para un mismo estímulo en un 10% y la presión inspiratoria total en un 5% (118).

Aunque la reducción de los volúmenes pulmonares puede aumentar la  $P_{0,1}$ , este mecanismo parece poco importante en el embarazo. En la Tabla VI se aprecia que los cambios en los volúmenes pulmonares empiezan a ser manifiestos a las 24 semanas de gestación, si bien muchos no adquieren significación estadística hasta las 36 semanas. Por el contrario, la  $P_{0,1}$  aumenta rápidamente al inicio del embarazo (Tabla X). En consecuencia, la reducción de los volúmenes pulmonares, característica de la segunda mitad del embarazo, no puede justificar el aumento de la  $P_{0,1}$  en el primer trimestre. Incluso, la contribución de los volúmenes pulmonares reducidos al aumento de la  $P_{0,1}$  a las 36 semanas del embarazo es dudosa. En dicho momento, la FRC es 734 ml más baja que después del parto (Tabla VI). Un cambio de esta magnitud no parece suficiente para justificar un incremento de la  $P_{0,1}$  del 100% (Tabla X).

En el tercer trimestre de la gestación, se producen modificaciones en la configuración de la caja torácica (elevación diafragmática y aumento del diámetro transversal del tórax) (209,210). En estas circunstancias, la fuerza de contracción diafragmática se transmite con mayor intensidad a la caja costal y, en consecuencia, aumenta la presión generada en pleura y boca, porque el área de contacto entre el diafragma y la caja costal inferior está aumentada (231). No obstante, esta alteración

sólo podría justificar el incremento de la  $P_{0,1}$  en el embarazo a término.

La última posibilidad a considerar es que la mayor  $P_{0,1}$  del embarazo sea debida a variaciones en la impedancia respiratoria. Resulta conocido que en la gestante, la impedancia respiratoria total es mayor que en la mujer no grávida (229,230), debido a pequeños cambios en la mecánica de la caja torácica y abdominal, y al mayor peso mamario (10). Para compensar esta situación, se podría originar un mayor trabajo diafragmático, que aumente la  $P_{0,1}$ . De hecho, el índice tensión-tiempo del diafragma aumenta en el embarazo (10). Sin embargo, también parece lógico asumir que estos cambios tienen lugar al final de la gestación (10), por lo que es poco probable que puedan justificar el incremento de la  $P_{0,1}$  a las doce semanas del embarazo.

Una vez valorados todos los mecanismos alternativos para el aumento de la  $P_{0,1}$ , podemos concluir que, en el embarazo, se produce un aumento precoz y progresivo del impulso inspiratorio central.

Además, nuestros resultados muestran que existe una relación directa significativa entre el impulso inspiratorio central y las concentraciones plasmáticas de progesterona y estradiol (Figs. 29-30,38-39). En este mismo sentido, Contreras et al. (10) ya habían referido una correlación entre la  $P_{0,1}$  y la concentración de progesterona a lo largo del embarazo.

Aunque la asociación entre la  $P_{0,1}$  y la progesterona o el estradiol tiene significación estadística, sus coeficientes de correlación no son muy elevados. Como se comentará más adelante, ello podría ser debido a que el efecto de estas hormonas no sea dosis-dependiente o a la acción sinérgica de ambas.

Hasta el momento, hemos podido verificar que el aumento de progesterona a lo

largo del embarazo se relaciona con un incremento del impulso inspiratorio central que, mediante la elevación del volumen corriente, es responsable de la hiperventilación materna. El conocimiento de la respuesta de los quimiorreceptores centrales y periféricos nos permitirá profundizar en este mecanismo.

**- Respuesta a la hipercapnia.**

La sensibilidad a la hipercapnia había sido valorada con anterioridad, aunque sólo mediante el análisis de la respuesta ventilatoria. Pernoll et al. (255) describieron una mayor respuesta ventilatoria al  $\text{CO}_2$  en el tercer trimestre del embarazo con respecto a después del parto. Liberatore et al. (3) confirmaron este hallazgo, si bien no apreciaron diferencias entre el primer y el tercer trimestre de la gestación. De igual modo, Moore et al. (282) han referido una mayor respuesta ventilatoria a la hipercapnia durante el embarazo, sin diferencias entre los distintos trimestres del mismo.

Al margen de otras cuestiones metodológicas, como el tamaño de la muestra o el diseño, todos estos trabajos (3,255,282) presentan un serio problema. Únicamente valoran la respuesta ventilatoria al  $\text{CO}_2$  y no consideran la respuesta de la  $\text{P}_{0,1}$ . Como se ha comentado, en el embarazo existe un ascenso progresivo de la impedancia inspiratoria efectiva que produce una discordancia entre ventilación y  $\text{P}_{0,1}$ . En consecuencia, al considerar sólo la ventilación se infravalora la respuesta al  $\text{CO}_2$ .

Nosotros hemos comprobado que la sensibilidad a la hipercapnia aumenta en el embarazo precozmente y, a medida que el embarazo progresa, continúa ascendiendo (Tabla XI) (Figs. 22,23). A las 36 semanas de gestación, la respuesta de la  $\text{P}_{0,1}$  a la hipercapnia se ha incrementado en un 76% (Tabla XI).

En cuanto al umbral de respuesta al  $\text{CO}_2$ , Moore et al. (282) refieren que en el embarazo está levemente reducido. Nosotros no hemos observado tal diferencia ni para la ventilación ni para la  $P_{0,1}$  (Tabla XI). En concordancia con nuestros resultados, Dutton et al. (276) describieron que en la fase lútea del ciclo menstrual aumenta la sensibilidad al  $\text{CO}_2$ , pero no cambia el umbral de respuesta.

El incremento en la sensibilidad al  $\text{CO}_2$  depende fundamentalmente de los quimiorreceptores centrales (55). La respuesta de estos receptores se altera cuando se producen cambios en la concentración de hidrogeniones o de anhídrido carbónico en el líquido extracelular cerebral o en el líquido cefalorraquídeo (16). La hipercapnia y la acidosis aumentan su respuesta (16). Por tanto, la hipocapnia y la alcalosis características del embarazo (227,252) no justifican, por sí mismas, el incremento de la respuesta al  $\text{CO}_2$ .

Existen algunas evidencias para pensar que la mayor sensibilidad de los quimiorreceptores centrales a la hipercapnia sea debida a la estimulación por la progesterona. Se ha comprobado que la administración de progesterona aumenta la respuesta al  $\text{CO}_2$  (219,272,273,276). Nuestros resultados refuerzan esta hipótesis. Existe una correlación significativa entre las concentraciones séricas de progesterona y estradiol y la respuesta ventilatoria y de la  $P_{0,1}$  a la hipercapnia (Figs. 31-32,40-41).

**- Respuesta a la hipoxia.**

Para confirmar si el embarazo tiene alguna repercusión en la función del cuerpo carotídeo, es necesario estudiar la respuesta a la hipoxia, que depende de estos receptores.

Pernoll et al. (255) y Moore et al. (282) ya habían descrito una mayor respuesta ventilatoria a la hipoxia en el embarazo. Sin embargo, no hallaban modificaciones entre los distintos trimestres del embarazo (255,282). El problema de ambos estudios radica, como ya se ha comentado, en que infravaloran la sensibilidad del cuerpo carotídeo al considerar la respuesta ventilatoria en lugar de la respuesta de la  $P_{0,1}$ .

En la Tabla XI se observa que la respuesta ventilatoria y de la  $P_{0,1}$  a la hipoxia están elevadas en el embarazo. Además, es manifiesto que dicho incremento ocurre de modo precoz y continúa ascendiendo progresivamente (Figs. 24,25). A las 36 semanas de la gestación, la respuesta de la  $P_{0,1}$  a la hipoxia es un 103% mayor que después del parto (Tabla XI).

Diversos factores pueden contribuir a modificar la respuesta a la hipoxia (11). Oscilaciones en el pH o en la  $PaCO_2$  inducen cambios en la respuesta de los quimiorreceptores periféricos. Pero las alteraciones características del embarazo (alcalosis e hipocapnia) tienen un efecto depresor sobre la actividad del cuerpo carotídeo (11). Por tanto, el incremento de la respuesta a la hipoxia en la gestación no obedece a esta causa. Incluso podría estar subestimada la actividad del cuerpo carotídeo.

Se ha sugerido que el incremento del tamaño corporal condiciona una mayor respuesta a la hipoxia (11). No obstante, resulta problemático invocar este mecanismo para explicar los cambios observados en el embarazo. El aumento de peso de la gestante es, sobre todo, por adición de tejidos placentarios y fetales, más que por incremento de la propia masa corporal (282). Es más, en nuestra serie, el incremento en la respuesta a la hipoxia (103%) es mucho mayor que la ganancia de peso de las gestantes (17,5%). Por otro lado, Hannhart et al. (11,280) verificaron, en gatas preñadas, que la respuesta

ventilatoria a la hipoxia persiste elevada cuando se corrige en función del peso corporal.

Un tercer mecanismo para justificar la mayor respuesta hipóxica de las embarazadas podría radicar en alteraciones de la mecánica respiratoria inducidas por el crecimiento del útero (282). No obstante, es poco probable que desempeñe un papel importante. Sobre todo, si consideramos que el 61% del aumento total de la respuesta de la  $P_{0,1}$  a la hipoxia se alcanza a las doce semanas de gestación, cuando el tamaño uterino todavía es pequeño.

Otro factor, mucho más importante, es la relación entre el metabolismo basal y la sensibilidad a la hipoxia. Se ha demostrado que el aumento del consumo de oxígeno potencia la respuesta a la hipoxia (273,282) y es conocido que en el embarazo se produce un ascenso del consumo de oxígeno del 30-36% (282). En nuestra serie, el consumo de oxígeno a las 36 semanas de gestación es un 32% mayor que en el postparto (Tabla VII).

Ante estos datos, cabe preguntarse si el mayor consumo de oxígeno justifica por sí solo la mayor sensibilidad a la hipoxia apreciada en el embarazo. Aunque no se puede afirmar de modo categórico, diversos hallazgos llevan a pensar que la respuesta debe ser negativa:

- A las doce semanas de gestación, la respuesta a la hipoxia alcanza el 61% del aumento total al final del embarazo, mientras que el consumo de oxígeno sólo ha alcanzado un 26% del incremento total (Tablas VII, XI).

- Si se induce mediante ejercicio un ascenso del consumo de oxígeno similar al del embarazo, la respuesta a la hipoxia no se eleva (12); sería necesario aumentar el consumo de oxígeno en un 130% para que la respuesta a la hipoxia se incrementase

(12).

- Además, a cualquier nivel metabólico la sensibilidad a la hipoxia resulta mayor en la gestante que en la mujer no grávida (282).

En definitiva, el metabolismo basal puede ser un factor coadyuvante de la mayor respuesta a la hipoxia apreciada en el embarazo, pero no parece capaz de inducirla por sí mismo.

Queda, finalmente, por considerar el papel que la estimulación hormonal podría tener sobre la actividad del cuerpo carotídeo. Por un lado, en mujeres menopaúsicas, la administración de estrógenos y progesterona es capaz de incrementar la respuesta ventilatoria a la hipoxia (12). Por otro, en las embarazadas, los cambios hormonales son igual de precoces y progresivos que el aumento de la respuesta a la hipoxia (Tablas IV, XI). Sin embargo, hasta la fecha no se había observado una relación entre la respuesta ventilatoria o de la  $P_{0,1}$  y las concentraciones séricas de estradiol y progesterona (282). En nuestra serie sí se aprecia una relación estadísticamente significativa (Figs. 33-34, 42-43), sugiriendo que el aumento de sensibilidad a la hipoxia en el embarazo se relaciona con el efecto de la progesterona.

En una revisión, realizada en 1986, se decía que "ni el mecanismo ni el lugar de acción para la estimulación respiratoria de la progesterona son conocidos" (387). En la actualidad existen datos que permiten responder parcialmente a estas cuestiones.

En cuanto al lugar de acción de la hormona, de nuestro trabajo, al igual que de aportaciones realizadas por otros autores (11,219,266,280,282), se desprende que la progesterona induce directamente una estimulación de la sensibilidad de los

quimiorreceptores centrales y del cuerpo carotídeo.

Con respecto al mecanismo de acción, se ha observado que ratas ooforectomizadas necesitan altas dosis de progesterona asociadas a estrógenos para aumentar la ventilación (267). Dado que los estrógenos son necesarios para inducir receptores de progesterona (267), se ha supuesto que la acción de la progesterona como estimulante respiratorio está mediada por un receptor. Esta hipótesis se ha confirmado al comprobar que un antagonista de los receptores de progesterona bloquea el incremento de la actividad neural frénica tras la administración aguda de progesterona (266). Por último, la administración de un agonista de los receptores de progesterona, potencia la respuesta ventilatoria (388). También el efecto del estradiol en la inducción de receptores de progesterona está mediado por un receptor específico (388).

Parece que la respuesta determinada por la progesterona no es dosis-dependiente. La administración de progestágenos más potentes que la progesterona no aumenta más la ventilación (272,274). Moore et al. (282) no han hallado correlación entre la ventilación y los niveles de hormonas en sangre. Aunque en nuestro caso existe una correlación significativa (Figs. 26-27,35-36), su coeficiente no es muy alto.

El modelo de acción de la progesterona sobre las estructuras del control de la respiración parece similar al del resto de las hormonas esteroideas. Bayliss (388) sugiere que la progesterona actúa sobre receptores específicos, modulados por el estradiol al interactuar sobre receptores propios, e induce la expresión de un gen mediante la transcripción del gen o genes reguladores y la traslación del ácido ribonucleico mensajero a proteínas.

En cualquier caso, todavía no se han identificado células con receptores de

progesterona en los quimiorreceptores centrales o periféricos (388).

## B. DISNEA FISIOLÓGICA DE LA GESTACION.

La obtención de dos grupos homogéneos de gestantes en función de la presencia de disnea fisiológica (Tabla XII), permite valorar las alteraciones respiratorias que influyen en ella. La semejanza entre ambos grupos se mantiene en cuanto a la ganancia de peso y a los niveles séricos de progesterona y estradiol (Tabla XIII, A-C).

Nuestros resultados no soportan las hipótesis que atribúan la sensación de disnea durante el embarazo a la sobrecarga mecánica (226,358,359) o a la reducción de la capacidad de transferencia gaseosa (243). En las Tablas XIV-XVII se puede comprobar que ni la mecánica ventilatoria ni la capacidad de transferencia de monóxido de carbono difieren, en cada trimestre de la gestación, entre los grupos con disnea y sin ella. Tampoco se evidencia que las gestantes disneicas tengan un mayor consumo de oxígeno con respecto a las asintomáticas (Tablas XVIII-XIX).

Los hallazgos obtenidos apoyan la hipótesis que atribuye la disnea fisiológica de la gestación a una ventilación excesiva para las demandas de oxígeno (243,362). En las Tablas XX-XXIII se muestra que, en cada trimestre de la gestación, la ventilación minuto y el equivalente ventilatorio de oxígeno (Fig. 44) son superiores en las mujeres con disnea.

La mayor ventilación minuto característica del grupo con disnea fue atribuída por Pernoll et al. (255) a un metabolismo basal más intenso. Nuestros datos están en contra

de esta posibilidad, puesto que, como se ha referido, el consumo de oxígeno no es mayor en las gestantes disneicas que en las asintomáticas.

Otros autores (207,243,350,353,356) aventuran que la disnea fisiológica del embarazo es debida a una hiperventilación alveolar más intensa. En función de los datos obtenidos en nuestro estudio, es posible profundizar en este mecanismo:

1.- La diferencia en la ventilación minuto entre los grupos con y sin disnea está determinada por un mayor volumen corriente ( $V_T$ ) (Fig. 45). Las gestantes disneicas muestran un volumen corriente superior a las asintomáticas desde las doce semanas, y lo mantienen a lo largo del embarazo (Fig. 45).

2.- El incremento del volumen corriente en las gestantes disneicas es inducido por un mayor flujo inspiratorio medio ( $V_T/T_i$ ) (Tablas XX-XXIII). Asimismo, se comprueba que las gestantes disneicas tienen una  $P_{0,1}$  mayor que las asintomáticas durante los tres trimestres del embarazo (Fig. 46).

3.- La mayor  $P_{0,1}$  registrada en el grupo con disnea fisiológica no puede ser atribuída a cambios de los volúmenes pulmonares estáticos ni de la función muscular, puesto que no existen diferencias de estos parámetros entre los dos grupos de gestantes (Tablas XIV-XVII). De igual modo, tampoco puede ser atribuída a modificaciones de la impedancia inspiratoria (Tablas XX-XXIII). En definitiva, la mayor  $P_{0,1}$  observada en las embarazadas disneicas sólo debería estar ocasionada por un impulso inspiratorio central más elevado.

4.- La relación de la progesterona con el impulso inspiratorio central se manifiesta por la correlación significativa hallada entre  $P_{0,1}$  y progesterona sérica, tanto en el grupo con disnea como en el de gestantes asintomáticas. Sin embargo, la recta de

regresión de ambos parámetros está desplazada hacia arriba en el grupo con disnea (Fig. 47). Esto podría sugerir que las embarazadas con disnea fisiológica experimentan alteraciones en la regulación central de la respiración.

Una posible explicación de la diferencia en el control de la respiración entre el grupo con disnea y el de gestantes asintomáticas, sería que entre ambos grupos existiese una respuesta diferente a la hipoxia o a la hipercapnia. Algunas evidencias previas permiten sustentar esta posibilidad. Moore (282) describió que la respuesta ventilatoria a la hipoxia en el embarazo a término es mayor cuando las mujeres están disneicas. Gilbert y Auchincloss (353) relatan que la respuesta ventilatoria a la estimulación hipercápnicica en estado estable, durante el puerperio, es mayor en las mujeres que habían sufrido disnea en el embarazo previo.

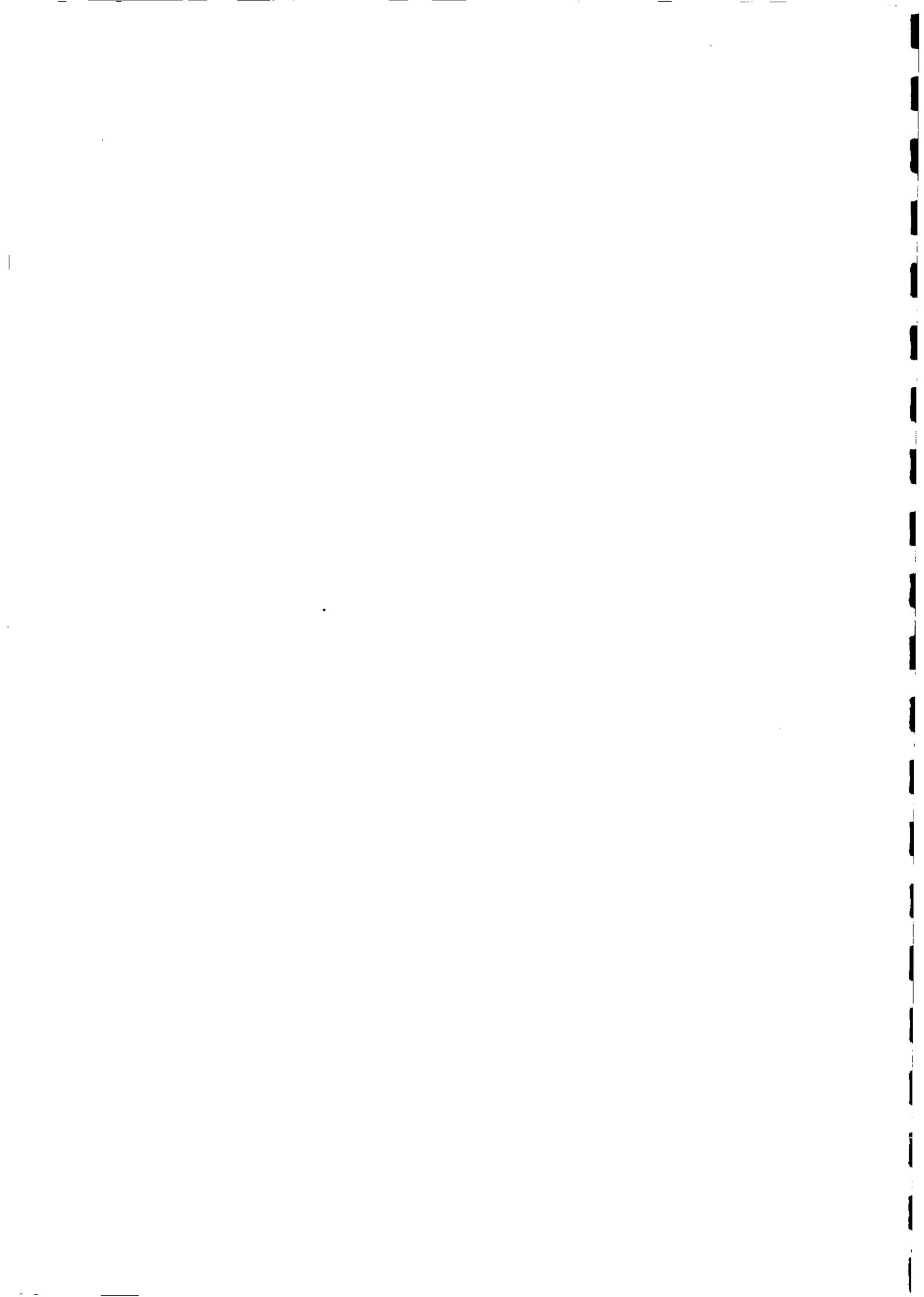
Nuestros resultados muestran que, en las gestantes con disnea fisiológica, existe una mayor respuesta de la ventilación y de la  $P_{0,1}$  a la hipercapnia y a la hipoxia (Tablas XXIV-XXVII). La mayor sensibilidad a la hipoxia y al  $CO_2$  de las embarazadas disneicas ya es evidente a las doce semanas, se mantiene hasta que están a término, y desaparece después del parto (Figs. 48-49, 52-53). Únicamente, la respuesta ventilatoria a la hipoxia persiste levemente elevada a los cuatro meses del parto en el grupo con disnea (Fig. 52), quizá porque requiera más tiempo para normalizarse. En cualquier caso, nuestros hallazgos permiten considerar que los quimiorreceptores periféricos y centrales intervienen en la génesis de la disnea fisiológica del embarazo.

Los quimiorreceptores ya habían sido involucrados en la patogenia de la disnea en otras circunstancias. Se ha comprobado que aquellos asmáticos con menor sensibilidad a la hipoxia y/o a la hipercapnia experimentan un bloqueo en la sensación

de disnea (389). Del mismo modo se comprobó que, al seccionar los cuerpos carotídeos de asmáticos severos, desaparecía la percepción de disnea (389).

El mecanismo mediante el cual se modifica la respuesta de los quimiorreceptores centrales y periféricos para inducir la disnea fisiológica no es conocido. La relación entre la sensibilidad a la hipoxia o a la hipercapnia y la progesterona sérica es diferente en las gestantes disneicas con respecto a las asintomáticas (Figs. 50-51,54-55). Por ello, se podría pensar que algún factor sinérgico de la progesterona interviene en las embarazadas que padecen disnea.

## VI. CONCLUSIONES.



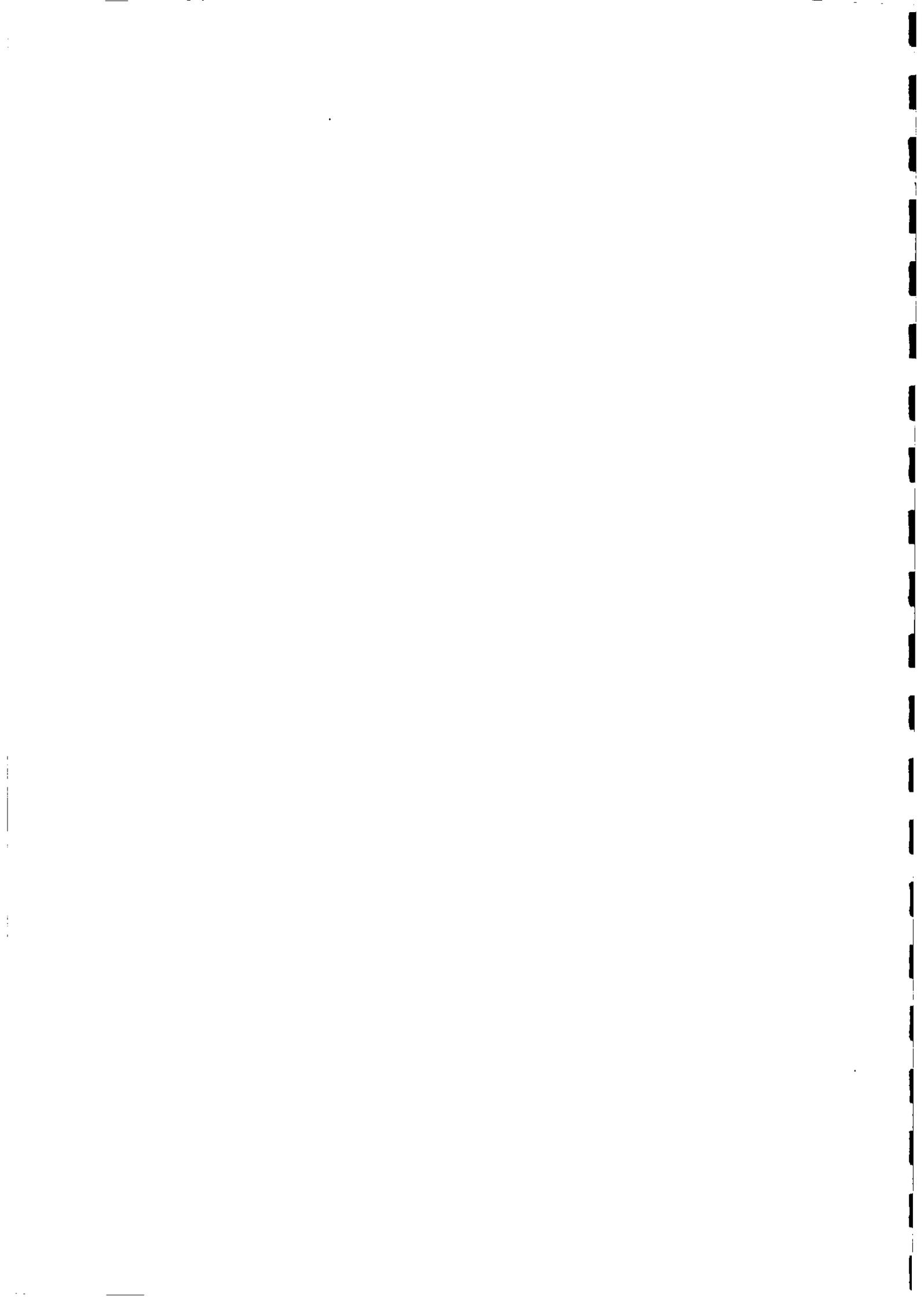
**CONCLUSIONES.**

- 1.- El aumento de la ventilación minuto que experimentan las mujeres embarazadas, de modo precoz y progresivo, es debido a un mayor volumen corriente, sin modificaciones de los tiempos respiratorios.
- 2.- El impulso inspiratorio central, determinado tanto mediante el flujo inspiratorio medio como a través de la presión de oclusión en boca, se incrementa al inicio del embarazo y continúa aumentando hasta el parto. Dicho cambio es el responsable del mayor volumen corriente y, en consecuencia, de la hiperventilación del embarazo.
- 3.- El control químico de la respiración también experimenta alteraciones durante la gestación, consistentes en una mayor sensibilidad de los quimiorreceptores a la hipoxia y a la hipercapnia.
- 4.- Tanto el impulso inspiratorio central como la respuesta de los quimiorreceptores centrales y periféricos, se correlacionan con las concentraciones séricas de progesterona y estradiol. Aunque es probable que la acción de estas hormonas no sea dosis-dependiente.

- 5.- La disnea fisiológica experimentada por algunas gestantes no debe ser atribuida a alteraciones de la mecánica respiratoria ni de la capacidad de transferencia gaseosa.
- 6.- La disnea fisiológica del embarazo podría ser debida a una ventilación excesiva para las demandas de oxígeno.
- 7.- Las gestantes con disnea muestran una mayor sensibilidad de los quimiorreceptores centrales y periféricos, así como un impulso inspiratorio central superior.

Consideramos probable que el origen de la disnea fisiológica del embarazo radique en una respuesta excesiva del sistema regulador de la respiración a los cambios hormonales.

**VII. BIBLIOGRAFIA.**



- 1.- Weinberger SE, Weiss ST, Cohen WR, Weiss JW, Johnson TS. Pregnancy and the lung. *Am Rev Respir Dis* 1980;121:559-581.
- 2.- Tenholder MF, South-Paul JE. Dyspnea in pregnancy. *Chest* 1989;96:381-388.
- 3.- Liberatore SM, Pistelli R, Patalano F, Moneta E, Incalzi RA, Ciappi G. Respiratory function during pregnancy. *Respiration* 1984;46:145-150.
- 4.- Simon PM, Schwartzstein RM, Weiss JW, Fencel V, Teghtsoonian M, Weinberger SE. Distinguishable types of dyspnea in patients with shortness of breath. *Am Rev Respir Dis* 1990;142:1009-1014.
- 5.- Burki NK. Measurements of ventilatory regulation. *Clin Chest Med* 1989;10:215-226.
- 6.- Read DJC. A clinical method for assessing the ventilatory response to carbon dioxide. *Aust Ann Med* 1967;16:20-32.
- 7.- Rebuck AS, Campbell EJM. A clinical method for assessing the ventilatory response to hypoxia. *Am Rev Respir Dis* 1974;109:345-350.
- 8.- Wulf KH, Kunzel W, Lehman V. Clinical aspects of placental gas exchange. En: Longo LD, Barhels H, editores. *Respiratory gas exchange and blood flow in the placenta*. Bethesda: National Institutes of Health, Public Health Service, US. Department of Health, Education and Welfare, 1972:505-521.
- 9.- Connors G, Hunse C, Carmichael L, Natale R, Richardson B. The role of carbon dioxide in the generation of human fetal breathing movements. *Am J Obstet Gynecol* 1988;158:322-327.
- 10.- Contreras G, Gutiérrez M, Beroíza T, Fantín A, Oddó H, Villarroel L, et al. Ventilatory drive and respiratory muscle function in pregnancy. *Am Rev Respir Dis* 1991;144:837-841.
- 11.- Hannhart B, Pickett CK, Weil JV, Moore LG. Influence of pregnancy on ventilatory and carotid body neural output responsiveness to hypoxia in cats. *J Appl Physiol* 1989;67:797-803.
- 12.- Regensteiner JG, Woodard D, Hagerman DD, et al. Combined effects of female hormones and metabolic rate on ventilatory drive in women. *J Appl Physiol* 1989;66:808-813.
- 13.- Murray JF. Control of breathing. En: Murray JF, editor. *The normal lung. The basis for diagnosis and treatment of pulmonary disease*. 2<sup>a</sup> ed. Philadelphia: WB Saunders Company, 1986: 233-260.

- 14.- Campbell EJM, Howell JBL. The sensation of breathlessness. *Br Med Bull* 1963;19:36-40.
- 15.- Cherniack NS, Altose MD. Respiratory responses to ventilatory loading. En: Hornbein TF, editor. *Regulation of Breathing. II*. New York: Marcel Dekker, 1981: 905-964.
- 16.- Berger AJ, Mitchell RA, Severinghaus JW. Regulation of respiration. *N Engl J Med* 1977;297:92-97, 138-143, 194-201.
- 17.- Long S, Duffin J. The neuronal determinants of respiratory rhythm. *Prog Neurobiol* 1986;27:101-182.
- 18.- Cohen MI. Central determinants of respiratory rhythm. *Anun Rev Physiol* 1981;43:91-104.
- 19.- Lipski J, Trzebski A, Kubina L. Excitability changes of dorsal inspiratory neurons during lung inflations as studied by measurement of antidromic invasion latencies. *Brain Res* 1979;161:25-38.
- 20.- Shannon R. Intercostal and abdominal muscle afferent influence on medullary dorsal respiratory group neurons. *Respir Physiol* 1980;39:73-94.
- 21.- Loewy AD, Burton H. Nuclei of the solitary tract: Efferent projections to the lower brain stem and spinal cord of the cat. *J Comp Neurol* 1978;181:421-450.
- 22.- Nunn JF. Control of breathing. En: Nunn JF, editor. *Nunn's Applied Respiratory Physiology*. 4<sup>a</sup> ed. Cambridge: Butterworth-Heinemann Ltd, 1993: 90-116.
- 23.- Feldman JL, Cohen MI, Wolotsky P. Powerful inhibition of pontine respiratory neurons by pulmonary afferent activity. *Brain Res* 1976;104:341-346.
- 24.- Cohen MI, Feldman JL. Models of respiratory phase-switching. *Fred Proc* 1977;36:2367-2374.
- 25.- Cherniack NS. Control of breathing in COPD. En: Cherniack NS, editor. *Chronic obstructive pulmonary disease*. Philadelphia: WB Saunders Co., 1991: 117-126.
- 26.- Taylor EK, Duffin J, Vachon BR, McCracken DH. The recruitment times and firing patterns of the medullary respiratory neurones of the cat. *Respir Physiol* 1978;34:247-266.
- 27.- Mitchell RA. Location and function of medullary respiratory neurons. *Am Rev*

- Respir Dis 1977;115 (Suppl):209-216.
- 28.- Baker JP Jr, Frazier DT, Hanley M, Zechman FW Jr. Behavior of expiratory neurons in response to mechanical and chemical loading. *Respir Physiol* 1979;36:337-351.
- 29.- Kalia MP. Anatomical organization of central respiratory neurons. *Annu Rev Physiol* 1981;43:105-120.
- 30.- Orem J. Medullary respiratory neuron activity: Relationship to tonic and phasic REM sleep. *J Appl Physiol* 1980;48:54-65.
- 31.- Aminoff MJ, Sears TA. Spinal integration of segmental, cortical and breathing inputs to thoracic respiratory motoneurons. *J Physiol (London)* 1971;215:557-575.
- 32.- Sears TA. Central rhythm generation and spinal integration. *Chest* 1990;97 (Suppl.3):45S-51S.
- 33.- Von Euler C. On the central pattern generator for the basic breathing rhythmicity. *J Appl Physiol Respir Environ Exerc Physiol* 1983;55:1647-1659.
- 34.- Lipski J, Duffin J. An electrophysiological investigation of propriospinal inspiratory neurons in the upper cervical cord of the cat. *Exp Brain Res* 1986;61:625-637.
- 35.- Richter DW. Generation and maintenance of the respiratory rhythm. *J Exp Biol* 1982;100:93-97.
- 36.- Von Euler C. Brain stem mechanisms for generation and control of breathing pattern. En: Chernicak NS, Widdicombe JG, editores. *Handbook of Physiology*. Bethesda: American Physiological Society, 1986: 1-67.
- 37.- Kirkwood PA, Sears TA. Field potentials in the contralateral ventral horn evoked by individual thoracic respiratory interneurons. *J Physiol* 1989;418 (Suppl.):106P.
- 38.- Sears TA. Spinal integration of the command for respiratory movements. *Exp Brain Res* 1984;56 (Suppl.9):86-94.
- 39.- Wagner PG. GABA<sub>B</sub> receptors are coupled to a barium-insensitive outward rectifying potassium conductance in premotor respiratory neurons. *J Neurophysiol* 1993;69:286-289.
- 40.- Rothstein RJ, Narce SL, de Berry-Borowiecki B, Blanks RHI. Respiratory-related activity of upper airway muscles in anesthetized rabbit. *J Appl Physiol*

- 1983;55:1830-1836.
- 41.- Orem J, Norris P, Lydic R. Laryngeal abductor activity during sleep. *Chest* 1978;73 (Supp.2):300-301.
  - 42.- Mitchell RA, Herbert DA, Baker DG. Inspiratory rhythm in airway smooth muscle tone. *J Appl Physiol* 1985;58:911-920.
  - 43.- Murray JF. Respiratory muscles. En: Murray JF, editor. *The normal lung. The basis for diagnosis and treatment of pulmonary disease.* 2<sup>a</sup> ed. Philadelphia: WB Saunders Company, 1986: 121-138.
  - 44.- Respiratory movements and muscles. En: Shneerson J, editor. *Disorders of Ventilation.* Oxford: Blackwell Scientific Publications, 1988: 13-33.
  - 45.- Heymans C, Bouckhaert JJ, Dautrebande L. Sinus carotidien et reflexes respiratoires: Influences respiratoires reflexes de l'acidose de l'alcalose, de l'anhydride carbonique, de l'ion hydrogene et de l'anoxemie. Sinus carotidiens et echanges respiratoires dans les poumons et au dela des poumons. *Arch Int Pharmacodyn Ther* 1930;39:400-448.
  - 46.- Comroe JH Jr. The location and function of the chemoreceptors of the aorta. *Am J Physiol* 1939;127:176-191.
  - 47.- Coleridge HM, Coleridge JCG, Howe A. Thoracic chemoreceptors in the dog. A histological and electrophysiological study of the location, innervation and blood supply of the aortic bodies. *Circ Res* 1970;26:235-247.
  - 48.- Bee D, Howard P. The carotic body: A review of its anatomy, physiology and clinical importance. *Monaldi Arch Chest Dis* 1993;48:48-53.
  - 49.- McDonald DM, Larne DT. The ultrastructure and connections of blood vessels supplying the rat carotid body and carotid sinus. *J Neurocytol* 1983;12:117-153.
  - 50.- Pallot DJ. The mammalian carotid body. *Adv Anat Embryol Cell Biol* 1987;102:1-90.
  - 51.- McDonald DM, Mitchell RW. The innervation of glomus cell, ganglion cells and blood vessels in the rat carotid body: A quantitative ultrastructural analysis. *J Neurocytol* 1975;4:177-230.
  - 52.- Mir AK, McQueen DS, Pallot DJ, Naharski SR. Direct biochemical and neuropharmacological identification of dopamine D<sub>2</sub> receptors in the rabbit carotid body. *Brain Res* 1984;291:273-283.

- 53.- Cherniack NS. The central nervous system and respiratory muscle coordination. *Chest* 1990;97 (Suppl.3):52S-57S.
- 54.- Eyzaguirre C, Zapata P. Perspectives in carotid body research. *J Appl Physiol* 1984;57:931-957.
- 55.- Whipp BJ, Wasserman K. Carotid bodies and ventilatory control dynamics in man. *Fred Proc* 1980;39:2668-2673.
- 56.- Mulligan E, Lahiri S. Separation of carotid chemoreceptor responses to O<sub>2</sub> and CO<sub>2</sub> by oligomycin and antimycin. *Am J Physiol* 1982;242:C200-C206.
- 57.- Shirahata M, Fitzgerald RS. Dependency of hypoxic chemotransduction in cat carotid body on voltage-gated calcium channels. *J Appl Physiol* 1991;71:1062-1069.
- 58.- Mulligan E, Lahiri S, Storey BT. Carotid body O<sub>2</sub> chemoreceptor and mitochondrial oxidative phosphorylation. *J Appl Physiol* 1981;51:438-446.
- 59.- Smith P, Gosney J, Health D, Burnett H. The occurrence and distribution of certain polypeptides in the human carotid body. *Cell Tissue Res* 1990;261:565-571.
- 60.- Berkenbosch A, Dahan A, DeGoede J, Olievier IC. The ventilatory response to CO<sub>2</sub> of the peripheral and central chemoreflex loop before and after sustained hypoxia in man. *J Physiol* 1992;456:71-83.
- 61.- Wach RA, Bee D, Barrer GR. Dopamine and ventilatory effects of hypoxia and almitrine in chronically hypoxic rats. *J Appl Physiol* 1989;67:186-192.
- 62.- Moore LG, Brodeur P, Chumbre O, D'Brot J, Hofmeister S, Monge C. Maternal hypoxic ventilatory response, ventilation and infant birth weight at 4,300 m. *J Appl Physiol* 1986;60:1401-1406.
- 63.- Potter EK, McCloskey DI. Excitation of carotid body chemoreceptors by neuropeptide Y. *Respir Physiol* 1987;67:357-365.
- 64.- Robertson D, Hollister AS, Biaggioni I, Netterville JL, Mosqueda-García R, Robertson RM. The diagnosis and treatment of baroreflex failure. *N Engl J Med* 1993;329:1449-1455.
- 65.- McAllen RM. Location of neurones with cardiovascular and respiratory actions at the ventral surface of the cat's medulla. *Neuroscience* 1986;18:43-49.
- 66.- Sato M, Severinghaus JW, Basbaum AI. Medullary CO<sub>2</sub> chemoreceptor neuron identification by c-fos immunocytochemistry. *J Appl Physiol* 1992;73:96-100.

- 67.- Bruce EN, Cherniack NS. Central chemoreceptors. *J Appl Physiol* 1987;62:389-402.
- 68.- Mitra J, Prabhakar NR, Pantaleo T, et al. Do structures in the region of the nucleus paragigantocellularis integrate and mediate ventilatory drive inputs?. *Soc Neurosci Abst* 1986;12:304.
- 69.- Coates EL, Li A, Nattie EE. Widespread sites of brain stem ventilatory chemoreceptors. *J Appl Physiol* 1993;75:5-14.
- 70.- Trammeling GJ, Quanjer PhH. Regulation of breathing. En: Trammeling GJ, Quanjer PhH, editores. *Contours of breathing*. Leiden: Boehringer Ingelheim International GmbH., 1983: 195-243.
- 71.- Kazemi H, Hoop B. Glutamic acid and  $\gamma$ -aminobutyric acid neurotransmitters in central control of breathing. *J Appl Physiol* 1991;70:1-7.
- 72.- Burton MD, Johnson DC, Kazemi H. CSF acidosis augments ventilation through cholinergic mechanisms. *J Appl Physiol* 1989;66:2565-2572.
- 73.- Van Lunteren E, van de Graaff WB, Parker DM, Mitra J, Haxhin MA, Strohl KP, et al. Nasal and laryngeal reflex responses to negative upper airway pressure. *J Appl Physiol* 1984;56:746-752.
- 74.- Van Vliet BN, Uenishi M. Antagonistic interaction of laryngeal and central chemoreceptor respiratory reflexes. *J Appl Physiol* 1992;72:643-649.
- 75.- Richardson PS, Peatfield AC. Reflexes concerned in the defense of the lungs. *Bull Europ Physiopathol Respir* 1981;17:979-1012.
- 76.- Coleridge HM, Coleridge JCG. Reflexes evoked from the tracheobronchial tree and lungs. En: Cherniack NS, Widdicombe JG, editores. *Handbook of Physiology*. Bethesda: American Physiological Society, 1986: 395-431.
- 77.- Haxhin MA, Deal EC, Cherniack NS. Influence of respiratory drive on airway responses to excitation of lung C fibers. *J Appl Physiol* 1989;67:203-209.
- 78.- Frazier DT, Revelette WR. Role of phrenic nerve afferents in the control of breathing. *J Appl Physiol* 1991;70:491-496.
- 79.- Speck DF, Revelette WR. Excitation of dorsal and ventral respiratory group neurons by phrenic nerve afferents. *J Appl Physiol* 1987;62:946-952.
- 80.- Killian KJ, Birens DD, Campbell EJM. Effect of breathing patterns on the perceived magnitude of added loads to breathing. *J Appl Physiol* 1982;52:578-584.

- 81.- Cherniack NS. Sensation and control of breathing: A dynamic model. *Ann Biomed Eng* 1991;19:251-272.
- 82.- Altose MD, Mulholland MB, Hudgel DW. Comparison of the intensity of breathlessness during exercise and voluntary hyperventilation. *Fred Proc* 1986;45:1591.
- 83.- Chonan T, Mulholland MB, Cherniack NS, Altose MD. Effects of constraining thoracic displacement and changes in chemical drive on the sensation of dyspnea. *J Appl Physiol* 1987;63:1822-1829.
- 84.- Cherniack NS, Milic-Emili J. Mechanical aspects of loaded breathing. En: Roussos C, Macklem PT, editores. *Thorax*. New York: Marcel Dekker, 1985: 751-786.
- 85.- Davenport PW, Thomson FJ, Reep RL, Freed AN. Projection of phrenic nerve afferents to the cat sensorimotor cortex. *Brain Res* 1985;328:150-153.
- 86.- Revelette WR, Davenport PW. Effects of timing of inspiratory occlusion on cerebral evoked potentials in humans. *J Appl Physiol* 1990;68:282-288.
- 87.- Longobardo GS, Cherniack NS. Abnormalities in respiratory rhythm. En: Cherniak NS, Widdicombe JG, editores. *Handbook of Physiology*. Bethesda: American Physiological Society, 1986: 729-750.
- 88.- Whipp BJ. Ventilatory control during exercise. *Annu Rev Physiol* 1984;45:393-415.
- 89.- Milic-Emili J. Recent advantages in clinical assessment of control of breathing. *Lung* 1982;160:1-17.
- 90.- Martín Escribano P, Palomera Frade J, Barbosa Ayúcar C, Díaz de Atauri MJ. El flujo inspiratorio medio, como medida de la actividad inspiratoria, en sujetos normales y patológicos. *Arch Bronconeumol* 1980;16:47-50.
- 91.- Marín Trigo JM. Interés del estudio del patrón ventilatorio. *Arch Bronconeumol* 1989;25:91-92.
- 92.- Martín Escribano P, Palomera Frade J, Pozo Rodríguez F, García Rull S, Lázaro y de Mercado P. Valoración clínica del control de la respiración. *Arch Bronconeumol* 1978;14:9-18.
- 93.- Martín Escribano P. Estudio clínico de la regulación respiratoria. *Rev Clin Esp* 1992;190:264-270.
- 94.- Petersen ES. The control of breathing pattern. En: Whipp BJ, editor. *The*

- control of breathing in man. Physiological Society Study Guides. Manchester: Manchester University Press, 1987: 1-28.
- 95.- Burki NK. Breathlessness and mouth occlusion pressure in patients with chronic obstruction of the airways. *Chest* 1979;76:527-531.
- 96.- Burki NK. Resting ventilatory pattern, mouth occlusion pressure, and the effects of aminophylline in asthma and chronic airways obstruction. *Chest* 1979;76:629-635.
- 97.- Lind FG, Truue AB, Lindborg BPO. Microcomputer-assisted on-line measurement of breathing pattern and occlusion pressure. *J Appl Physiol* 1984;56:235-239.
- 98.- García Ríó F, Prados C, Díez Tejedor E, Díaz Lobato S, Alvarez-Sala R, Villamor J, Pino JM. Breathing pattern and central ventilatory drive in mild and moderate generalised myasthenia gravis. *Thorax* 1994; 49: 703-706.
- 99.- Paek D, McCool FD. Breathing pattern during varied activities. *J Appl Physiol* 1992;73:887-893.
- 100.- Askanazi PA, Silverberg A, Foster RJ, Hyman AI, Milic-Emili J, Kinney JM. Effects of respiratory apparatus on breathing pattern. *J Appl Physiol* 1980;48:577-580.
- 101.- Gilbert R, Auchincloss JH, Brodsky J, Boden W. Changes in tidal volume, frequency and ventilation induced by their measurement. *J Appl Physiol* 1972;33:252-254.
- 102.- Dolfin T, Duffty P, Wilkes D, England S, Bryan H. Effects of a face mask and pneumotachograph on breathing in sleeping infants. *Am Rev Respir Dis* 1983;128:977-979.
- 103.- Perez W, Tobin MJ. Separation of factors responsible for change in breathing pattern induced by instrumentation. *J Appl Physiol* 1985;59:1515-1520.
- 104.- Rodenstein DO, Mercenier C, Stanescu DC. Influence of respiratory route on the resting pattern in humans. *Am Rev Respir Dis* 1985;131:163-166.
- 105.- Hirsch JA, Bishop B. Human breathing and patterns on mouthpiece or face mask during air, CO<sub>2</sub>, or low O<sub>2</sub>. *J Appl Physiol* 1982;53:1281-1290.
- 106.- Robertson CH, Bradley ME, Homer LD. Comparison of two- and four-magnetometer methods of measuring ventilation. *J Appl Physiol* 1980;49:355-362.

- 107.- Sackner JD, Nixon AJ, Davis B, et al. Effects of breathing through external deadspace on ventilation at rest and during exercise. II. *Am Rev Respir Dis* 1980;122:933-940.
- 108.- Shea SA, Walter J, Pelley K, et al. The effect of visual and auditory stimuli upon resting ventilation in man. *Respir Physiol* 1987;68:345-357.
- 109.- Tobin MJ, Chadha TS, Jenouri G, Birch SJ, Gazeroglu HB, Sackner MA. Breathing patterns. 1. Normal subjects. *Chest* 1983;84:202-205.
- 110.- Folgering H. Studying the control of breathing in man. *Eur Respir J* 1988;1:651-660.
- 111.- Sackner JD, Nixon AJ, Davis B, Atkins N, Sackner MA. Non-invasive measurement of ventilation during exercise using a respiratory inductive plethysmograph. *Am Rev Respir Dis* 1980;122:867-871.
- 112.- Gaultier C, Perret L, Boule M, et al. Occlusion pressure and breathing pattern in healthy children. *Respir Physiol* 1981;46:71-80.
- 113.- Jammes Y, Auran Y, Gouvernet J, et al. The ventilatory pattern of conscious man according to age and morphology. *Bull Eur Physiopathol Respir* 1979;15:527-540.
- 114.- Martín Escribano P, Llanderas López P, Márquez Pérez FL, Martín Romero M, Martínez Cruz R, Palomera Frade J. Valores de referencia del régimen ventilatorio en reposo. *Arch Bronconeumol* 1989;25:295-297.
- 115.- Llanderas López P. Régimen ventilatorio en sujetos normales en relación con la edad. Tesina. Facultad de Medicina. Universidad Complutense. Madrid. 1985.
- 116.- Whitelaw WA, Derenne J, Milic-Emili J. Occlusion pressure as a measure of respiratory center output in conscious man. *Respir Physiol* 1975;23:181-199.
- 117.- Matthews AW, Howell JBL. The rate of isometric inspiratory pressure development as a measure of responsiveness to carbon dioxide in man. *Clin Sci Mol Med* 1975;49:57-68.
- 118.- Whitelaw AW, Derenne JP. Airway occlusion pressure. *J Appl Physiol* 1993;74:1475-1483.
- 119.- Martín Escribano P. Estudio, en patología, de la actividad inspiratoria central, con la medida de la presión de oclusión inicial. Tesis Doctoral. Facultad de Medicina. Universidad Complutense. Madrid. 1983.

- 120.- Glenn WWL, Gee JBL, Cole DR, Farmer WC, Shaw RK, Beckman CHB. Combined central alveolar hypoventilation and upper airway obstruction. Treatment by tracheostomy and diaphragm pacing. *Am J Med* 1978;64:50-60.
- 121.- Eliot MW, Mulvey DA, Green M, Moxham J. An evaluation of P<sub>O</sub>.1 measured in mouth and oesophagus, during carbon dioxide rebreathing in COPD. *Eur Respir J* 1993;6:1055-1059.
- 122.- Milic-Emili J, Whitelaw WA, Derenne JP. Occlusion pressure - a simple measure of the respiratory center's output. *N Engl J Med* 1975;293:1029-1030.
- 123.- Shneerson J. Disorders of ventilation. Cap. 9. Physiological investigations. Oxford: Blackwell Scientific Publications, 1988: 92-108.
- 124.- Grassino AE, Derenne JP, Almirall J, Milic-Emili J, Whitelaw WA. Configuration of the chest wall and occlusion pressures in awake humans. *J Appl Physiol* 1981;50:134-142.
- 125.- Altose MD, Kelsen SG, Stanley NN, Levinson RS, Cherniack NS, Fishman AP. Effects of hypercapnia on mouth pressure during airway occlusion in man. *J Appl Physiol* 1976;40:338-344.
- 126.- Maranetra N, Pain MCF. Ventilatory drive and ventilatory response during rebreathing. *Thorax* 1974;29:578-581.
- 127.- Burki NK, Mitchel LK, Chavdhary BA, Zechman FW. Measurement of mouth occlusion pressure as an index of respiratory centre output in man. *Clin Sci Mol Med* 1977;53:117-123.
- 128.- Mann J, Bradley CA, Anthonisen NR. Occlusion pressure in acute bronchospasm induced by methylcholine. *Respir Physiol* 1978;33:339-347.
- 129.- Grassino A, Sörli J, Lorange G, Milic-Emili J. Respiratory drive and timing in chronic obstructive pulmonary disease. *Chest* 1978;73 (Suppl.):290-293.
- 130.- Burki NK. The effects of changes in functional residual capacity with posture on mouth occlusion pressure and ventilatory pattern. *Am Rev Respir Dis* 1977;116:895-900.
- 131.- Milic-Emili J. Recent advances in the evaluation of respiratory drive. *Int Anesthesiol Clin* 1977;15:39-58.
- 132.- Evanich MJ, Lopata M, Lourenco RV. Analytical methods for the study of electrical activity in respiratory nerves and muscles. *Chest* 1976;70 (Suppl.):156.

- 133.- Lopata M, Evanich MJ, Lourenco RV. Quantification of diaphragmatic EMG response to CO<sub>2</sub> rebreathing in humans. *J Appl Physiol* 1977;43:262-270.
- 134.- Gardner WN. The CO<sub>2</sub> response: Usefulness and uncertainties. *Eur Respir J* 1993;6:611-613.
- 135.- Gardner WN. The relation between tidal volume and inspiratory and expiratory times during steady-state carbon dioxide inhalation in man. *J Physiol* 1977;272:591-611.
- 136.- Schaefer KE. Respiratory adaptation to chronic hypercapnia. *J N Y Acad Sci* 1963;109:772-780.
- 137.- Folgering HT, Bernardis JA, Biesta JH, Smolders F. Mathematical analysis of the response of lung ventilation to CO<sub>2</sub> in normoxia and hyperoxia. *Pfluegers Arch* 1974;347:341-350.
- 138.- Baker RW, Burki NW. Alterations in ventilatory pattern and ratio of dead-space to tidal volume. *Chest* 1987;92:1013-1017.
- 139.- Cummin RC, Saunders KB. The ventilatory response to inhaled CO<sub>2</sub>. En: Whipp BJ, editor. *The control of breathing in man. Physiological Society Study Guides*. Manchester: Manchester University Press, 1987: 45-67.
- 140.- Peterson DD, Pack AI, Silage DA, Fishman AP. Effects of aging on the ventilatory and occlusion pressure responses to hypoxia and hypercapnia. *Am Rev Respir Dis* 1981;124:387-391.
- 141.- Brischetto MJ, Millman RP, Peterson DD, Silage DA, Pack AI. Effect of aging on ventilatory response to exercise and CO<sub>2</sub>. *J Appl Physiol* 1984;56:1143-1150.
- 142.- Kelley MA, Laufe MD, Millman RP, Peterson DD. Ventilatory response to hypercapnia before and after athletic training. *Respir Physiol* 1984;55:393-400.
- 143.- Weissman C, Abraham B, Askanasi J, Milic-Emili J, Hyman AI, Kinney JM. Effect of posture on the ventilatory response to CO<sub>2</sub>. *J Appl Physiol* 1982;53:761-765.
- 144.- Aitken ML, Franklin JL, Pierson DJ, Schoene RB. Influence of body size and gender on control of ventilation. *J Appl Physiol* 1986;60:1894-1899.
- 145.- Stockley RA, Lee KD. Estimation of the resting reflex hypoxic drive to respiration in patients with diffuse pulmonary infiltration. *Clin Sci Mol Med* 1976;50:109-114.

- 146.- Gardner WN. The pattern of breathing following step changes of alveolar partial pressures of carbon dioxide and oxygen in man. *J Physiol* 1980;300:55-73.
- 147.- Ward SA, Robbins PA. The ventilatory response to hypoxia. En: Whipp BJ, editor. *The control of breathing in man. Physiological Society Study Guides.* Manchester: Manchester University Press, 1987: 29-44.
- 148.- Poulin MJ, Cunningham DA, Paterson DH, Kowalchuk JM, Smith WDF. Ventilatory sensitivity to CO<sub>2</sub> in hyperoxia and hypoxia in older aged humans. *J Appl Physiol* 1993;75:2209-2216.
- 149.- Phillipson EA, Kozar LF. Effect of aging on metabolic respiratory control in sleeping dogs. *Am Rev Respir Dis* 1993;147:1521-1525.
- 150.- Akiyama Y, Nishimura M, Kobayashi S, Yamamoto M, Miyamoto K, Kawakami Y. Effects of aging on respiratory load compensation and dyspnea sensation. *Am Rev Respir Dis* 1993;148:1586-1591.
- 151.- Chadha TS, Lang E, Birch S, Sackner MA. Respiratory drive in nonsmokers and smokers assessed by passive Tilt and mouth occlusion pressure. Response to rebreathing carbon dioxide. *Chest* 1985;87:6-10.
- 152.- Tobin MJ, Chadha TS, Jenouri G, Birch SJ, Gazeroglu HB, Sackner MA. Breathing patterns. 2. Diseased subjects. *Chest* 1983;84:286-294.
- 153.- García Río F, Gómez L, Casadevall J, Pino JM. Función ventilatoria y patrón respiratorio en fumadores y no fumadores. *Rev Clin Esp* 1994 (en prensa).
- 154.- García Río F, Prados C, Pino JM, Alvarez-Sala R, Gómez L, Casadevall J, et al. Breathing pattern in healthy young subjects due to tabac effect. *Eur Respir J* 1993;6 (Supl. 17):443s.
- 155.- Marín J, Pérez M, Servera E, Díaz J. Mouth occlusion pressure in young subjects with a brief smoking history. *Chest* 1992;101:1183-1184.
- 156.- Pino JM, García Río F, Prados C, Alvarez-Sala R, Casadevall J, Gómez L, et al. Effects of the saline solution inhalation of the breathing pattern and occlusion pressure of smoker and non-smoker healthy subjects. *Eur J Clin Invest* 1994;24 (Supl. 2):A27.
- 157.- Kawakami Y, Yamamoto H, Yoshikawa T, Shida A. Respiratory chemosensitivity in smokers. Studies on monozygotic twins. *Am Rev Respir Dis* 1982;126:986-990.
- 158.- Benlloch García E, Togores Solivellas B, Marco Martínez V. Control de la

- ventilación en la obstrucción crónica al flujo aéreo. Arch Bronconeumol 1983;19:148-154.
- 159.- García Pachón E, Casán P, González M, Miralda R, Sanchís J. El patrón ventilatorio en la limitación crónica al flujo aéreo. Arch Bronconeumol 1991;27:193-196.
- 160.- García Ríos F, Pino García JM, Gómez L, Casadevall J, Villasante C, Prados C, et al. La inhalación de salbutamol reduce el esfuerzo respiratorio en pacientes normocapnicos con EPOC no reversible a broncodilatadores. Arch Bronconeumol 1994; 30 (Supl.1): 134.
- 161.- Tardif C, Bonmarchand G, Gibon JF, Hellot MF, Leroy J, Pasquis P, et al. Respiratory response to CO<sub>2</sub> in patients with chronic obstructive pulmonary disease in acute respiratory failure. Eur Respir J 1993;6:619-624.
- 162.- Sorli J, Grassino A, Lorange G, Milic-Emili J. Control of breathing in patients with chronic obstructive lung disease. Clin Sci Molecular Med 1978;54:295-304.
- 163.- Aubier M, Murciano D, Fournier M, Milic-Emili J, Pariente R, Derenne JP. Central respiratory drive in acute respiratory failure of patients with chronic obstructive lung disease. Am Rev Respir Dis 1980;122:191-199.
- 164.- Aubier M, Murciano D, Milic-Emili J, Touaty E, Daghfous J, Pariente R, et al. Effects of the administration of O<sub>2</sub> on ventilation and blood gases in patients with chronic obstructive pulmonary disease during acute respiratory failure. Am Rev Respir Dis 1980;122:747-754.
- 165.- Fleetham JA, Arnup ME, Antonissen NR. Familial aspects of ventilatory control in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Am Rev Respir Dis 1984;129:3-7.
- 166.- Kelsen SG, Fleegler B, Altose MD. The respiratory neuromuscular response to hypoxia, hypercapnia, and obstruction to airflow in asthma. Am Rev Respir Dis 1979;120:517-527.
- 167.- Scano G, Lo Conte C, Spinelli A, Duranti R, Gigliotti F, Turco R, et al. Effects of histamine and reproterol inhalation on mouth occlusion pressure in patients with bronchial asthma. Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol 1986;24:490-495.
- 168.- Strömberg NOT, Gustafson PM. Ventilatory pattern during bronchial histamine challenge in asthmatics. Eur Respir J 1993;6:1126-1131.
- 169.- Savoy J, Louis M, Kryger MH, Forster A. Respiratory response to histamine-

- and methylcholine-induced bronchospasm in nonsmokers and asymptomatic smokers. *Eur Respir J* 1988;1:209-216.
- 170.- Millman RP, Silage DA, Peterson DD, Pack AI. Effect of aerosolized histamine on occlusion pressure and ventilation in humans. *J Appl Physiol* 1982;53:690-697.
- 171.- Loughheed MD, Lam M, Forkert L, Webb KA, O'Donnell DE. Breathlessness during acute bronchoconstriction in asthma. *Am Rev Respir Dis* 1993;148:1452-1459.
- 172.- Pino JM, Rodriguez P, Prados C, García Ríó F, Ortega B, Alvarez-Sala R, et al. Correlación entre actividad inspiratoria central y datos espirométricos en las pruebas de provocación bronquial inespecífica para distintos grupos poblacionales. *Arch Bronconeumol* 1992;28(Supl.1):6.
- 173.- Pino JM, García Ríó F, Díaz Lobato S, Villasante C, Alvarez-Sala R, García Talavera I, et al. Actividad inspiratoria central en los tests de provocación bronquial con metacolina. *Arch Bronconeumol* 1993;29 (Supl.1):11.
- 174.- Pino García JM, García Ríó F, Casadevall J, Villasante C, Gómez L, Lázaro MT, et al. Modificaciones del patrón respiratorio y del impulso inspiratorio central tras la administración de broncodilatadores en la broncoconstricción inducida por metacolina. *Arch Bronconeumol* 1994; 30 (Supl.1): 9.
- 175.- Umut S, Gemicioglu B, Yildirim N, Barlas A, Ozuner Z. Effect of theophylline in chronic obstructive lung disease. *Int J Clin Pharmacol Ther* 1992;30:149-152.
- 176.- Swaminathan S, Paton JY, Davidson Ward SL, Sargent CW, Keens TG. Theophylline does not increase ventilatory responses to hypercapnia or hypoxia. *Am Rev Respir Dis* 1992;146:1398-1401.
- 177.- Wu HD, Wright RS, Sassoon CS, Tashkin DPAD. Effects of smoked marijuana of varying potency on ventilatory drive and metabolic rate. *Am Rev Respir Dis* 1992;146:716-721.
- 178.- Szereda-Przestaszewska M, Jakus J, Stransky A, Barani H. Characteristics of augmented breaths provoked by almitrine bismesylate in cats. *Exp Physiol* 1992;77:109-117.
- 179.- Koller EA, Schopen M, Keller M, Lang RE, Vallotton MB. Ventilatory, circulatory, endocrine, and renal effects of almitrine infusion in man: A contribution to high altitude physiology. *Eur J Appl Physiol* 1989;58:419-425.
- 180.- Pourriat JL, Baud M, Lamberto C, Fosse JP, Cupa M. Effects of doxapram

- on hypercapnic response during weaning from mechanical ventilation in COPD patients. *Chest* 1992;101:1639-1643.
- 181.- D'Urzo AD, Jhirad R, Jenne H, Avendano MA, Rubinstein I, D'Costa M, et al. Effect of caffeine on ventilatory responses to hypercapnia, hypoxia, and exercise in humans. *J Appl Physiol* 1990;68:322-328.
- 182.- Canet J, Sanchís J, Navajas D, Farre R, Rotger MM, Casan P. Active inspiratory impedance and neuromuscular respiratory output during halothane anaesthesia in humans. *Eur Respir J* 1991;4:703-710.
- 183.- Javaheri S, Sicilian LAD. Lung function, breathing pattern, and gas exchange in interstitial lung disease. *Thorax* 1992;47:93-97.
- 184.- Gorini M, Spinelli A, Ginanni R, Duranti R, Gigliotti F, Arcangeli P, et al. Neural respiratory drive and neuromuscular coupling during CO<sub>2</sub> rebreathing in patients with chronic interstitial lung disease. *Chest* 1989;96:824-830.
- 185.- Baydur A, Pandya K, Sharma OP, Kanel GC, Carlson M. Control of ventilation, respiratory muscle strength, and granulomatous involvement of skeletal muscle in patients with sarcoidosis. *Chest* 1993;103:396-402.
- 186.- Gorini M, Ginanni R, Spinelli A, Duranti R, Andreotti L, Scano G. Inspiratory muscle strength and respiratory drive in patients with rheumatoid arthritis. *Am Rev Respir Dis* 1990;142:289-284.
- 187.- Baydur A. Respiratory muscle strength and control of ventilation in patients with neuromuscular disease. *Chest* 1991;99:330-338.
- 188.- Spinelli A, Marconi G, Gorini M, Pizzi A, Scano G. Control of breathing in patients with myasthenia gravis. *Am Rev Respir Dis* 1992;145:1359-1366.
- 189.- Bogaard JM, Van der Meche FG, Hendriks I, Ververs CAD. Pulmonary function and resting breathing pattern in myotonic dystrophy. *Lung* 1992;170:143-153.
- 190.- Val P, Carretero JA, Domingo JA, Domingo JM, Sánchez C, Pasamar JA. Estudio del patrón ventilatorio y del impulso inspiratorio central en la obesidad extrema. *Arch Bronconeumol* 1989;25:318-321.
- 191.- Stewart D, Grunstein RR, Berthon-Jones M, Handelsman DJ, Sullivan CE. Androgen blockade does not affect sleep-disordered breathing or chemosensitivity in men with obstructive sleep apnea. *Am Rev Respir Dis* 1992;146:1389-1393.
- 192.- Parisi RA, Edelman NH, Santiago TV. Central respiratory carbon dioxide

- chemosensitivity does not decrease during sleep. *Am Rev Respir Dis* 1992;145:832-836.
- 193.- Rajagopal KR, Abbrecht PH, Tellis CJ. Control of breathing in obstructive sleep apnea. *Chest* 1984;85:174-180.
- 194.- Garay SM, Rapoport D, Sorkin B, Epstein H, Feinberg I, Goldring R. Regulation of ventilation in the obstructive sleep apnea syndrome. *Am Rev Respir Dis* 1981;124:451-457.
- 195.- Lopata M, Önal E. Mass loading, sleep apnea, and the pathogenesis of obesity hypoventilation. *Am Rev Respir Dis* 1982;126:640-645.
- 196.- White DP, Douglas NJ, Pickett CK, Zwillich CW, Weil JV. Sleep deprivation and the control of ventilation. *Am Rev Respir Dis* 1983;128:984-986.
- 197.- Littner M, Young E, McGinty D, Beahm E, Riege W, Sowers J. Awake abnormalities of control of breathing and of the upper airway. Occurrence in healthy older men with nocturnal disordered breathing. *Chest* 1984;86:573-579.
- 198.- Gold AR, Schwartz AR, Wise RA, Smith PL. Pulmonary function and respiratory chemosensitivity in moderately obese patients with sleep apnea. *Chest* 1993;103:1325-1329.
- 199.- García Río F, Pino JM, Díaz S, Villasante C, Villamor J. Respiratory drive in nonhypercapnic obese patients with sleep apnea. *Chest* 1994; 107: 1917-8.
- 200.- Gozal D, Marcus CL, Shoseyov D, Keens TG. Peripheral chemoreceptor function in children with the congenital central hypoventilation syndrome. *J Appl Physiol* 1993;74:379-387.
- 201.- Folgering H, Boon H. Ventilatory response to CO<sub>2</sub> in infants with alleged sleep apnea. *Eur J Pediatr* 1986;144:539-544.
- 202.- Frost AE, Zamel N, McClean P, Grossman R, Patterson GA, Maurer JR. Hypercapnic ventilatory response in recipients of double-lung transplants. *Am Rev Respir Dis* 1992;146:1610-1612.
- 203.- Sanders MH, Owens GR, Sciruba FC, Rogers RM, Paradis IL, Griffith BP, et al. Ventilation and breathing pattern during progressive hypercapnia and hypoxia after human heart-lung transplantation. *Am Rev Respir Dis* 1989;140:38-44.
- 204.- Ambrosino N, Opasich C, Crotti P, Cobelli F, Tavazzi L, Rampulla C. Breathing pattern, ventilatory drive and respiratory muscle strength in patients with chronic heart failure. *Eur Respir J* 1994;7:17-22.

- 205.- Montserrat JM, Cochrane GM, Wolf C, Picado C, Roca J, Agustí Vidal A. Ventilatory control in diabetes mellitus. *Eur J Respir Dis* 1985;67:112-117.
- 206.- Duranti R, Gheri RG, Gorini M, Gigliotti F, Spinelli A, Fanelli A, et al. Control of breathing in patients with severe. hypothyroidism. *Am J Med* 1993;95:29-37.
- 207.- Prowse CM, Gaensler EA. Respiratory and acid-base changes during pregnancy. *Anesthesiology* 1965;26:381-392.
- 208.- Camann WR, Ostheimer GW. Physiological adaptations during pregnancy. *Int Anesthesiol Clin* 1990;28:2-10.
- 209.- Elkus R, Popovich J Jr. Respiratory physiology in pregnancy. *Clin Chest Med* 1992;13:555-565.
- 210.- Bonica JJ. Maternal respiratory changes during pregnancy and parturition. *Clin Anesthesia* 1974;10:1-19.
- 211.- Turner AF. The chest radiograph in pregnancy. *Clin Obstet Gynecol* 1975;18:65-74.
- 212.- Phippard AF, Horvath JS, Glynn EM. Circulatory adaptation to pregnancy - Serial studies of hemodynamics, blood volume, renin and aldosterone in the baboon. *J Hypertens* 1986;4:773-779.
- 213.- Schrier FW. Pathogenesis of sodium and water retention in high-output and low-output cardiac failure, nephrotic syndrome, cirrhosis, and pregnancy. *N Engl J Med* 1988;319:1127-1134.
- 214.- Hughes CW, Popovich J Jr. Pinpointing the cause of respiratory crises in pregnancy. *J Crit Ill* 1990;5:559-576.
- 215.- Botella Llusia J, Clavero Nuñez JA. Endocrinología de la gestación. En: Botella Llusia J, Clavero Nuñez JA, editores. *Tratado de Ginecología*. Tomo I. 13ª ed. Barcelona: Editorial científico-médica, 1982: 239-263.
- 216.- Vilardell E. Enfermedades de las gónadas. En: Farreras Valentí P, Rozman C, editores. *Medicina Interna*. Tomo II. 11ª ed. Barcelona: Ediciones Doyma, 1988: 1948-1970.
- 217.- Yannone ME, McCurdy JR, Goldfien A. Plasma progesterone levels in normal pregnancy, labor and puerperium. *Am J Obst Gynecol* 1968;101:1058-1061.
- 218.- Guyton AC. *Tratado de fisiología médica*. Parte XIII. 5ª ed. (español). Madrid: Editorial Interamericana, 1983: 1205-1223.

- 219.- Lyons HA, Antonio R. The sensitivity of the respiratory center in pregnancy and after the administration of progesterone. *Trans Assoc Am Physicians* 1959;72:173-180.
- 220.- Shaw JO, Moser KM. The current status of prostaglandins and the lungs. *Chest* 1975;68:75-80.
- 221.- Hyman AL, Spannhake EW, Kadowitz PJ. Prostaglandins and the lung: State of art. *Am Rev Respir Dis* 1978;117:111-136.
- 222.- Ling WY, Marsh JM, LeMarie WJ. Adenosine-3',5'-monophosphate in the plasma from human pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab* 1977;44:514-519.
- 223.- Kopp L, Paradiz G, Tucci JR. Urinary excretion of cyclic 3',5'-adenosine monophosphate and cyclic 3',5'-guanosine monophosphate during and after pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab* 1977;44:590-594.
- 224.- Brien TG, Dalrymple IJ. A longitudinal study of the free cortisol index in pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol* 1976;83:361-367.
- 225.- Turner ES, Greenberger PA, Patterson R. Management of the pregnant asthmatic patient. *Ann Intern Med* 1980;6:905-918.
- 226.- Gee JBL, Packer BS, Millen JE, Robin ED. Pulmonary mechanics during pregnancy. *J Clin Invest* 1967;46:945-952.
- 227.- Le Merre C, Préfaut Ch. Grossesse et fonction respiratoire. *Rev Mal Respir* 1988;5:249-254.
- 228.- Marx GF, Murthy PK, Orkin LR. Static compliance before and after vaginal delivery. *Br J Anaesth* 1970;42:1100-1104.
- 229.- Ciappi G, Pistelli R, Valente S, Lini A, De Benedetto F, Moneta E. Mechanical properties of the thorax and airways in normal and obese pregnant women. *Bull Europ Physiopath Resp* 1977;13:85-86.
- 230.- Sharp JT. The chest wall and respiratory muscles in obesity pregnancy, and ascites. En: Roussos C, Macklem PT, editores. *The thorax*. New York: M. Dekker Inc., 1985: 999-1002.
- 231.- Gilroy RJ, Manfura BT, Lavieti MH. Rib cage and abdominal volume displacements during breathing in pregnancy. *Am Rev Respir Dis* 1988;137:668-672.
- 232.- Alaily AB, Carroll KB. Pulmonary ventilation in pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol* 1978;85:518-524.

- 233.- Baldwin GR, Moorthi DS, Whelton JA, et al. New lung functions and pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1977;127:235-239.
- 234.- Craig DB, Toole MA. Airway closure in pregnancy. *Canad Anaesth Soc J* 1975;22:665-672.
- 235.- Knuttgen HG, Emerson K Jr. Physiological response to pregnancy at rest and during exercise. *J Appl Physiol* 1974;36:549-553.
- 236.- Berry MJ, McMurray RG, Katz VL. Pulmonary and ventilatory responses to pregnancy, immersion and exercise. *J Appl Physiol* 1989;66:857-862.
- 237.- Norregaard O, Schultz P, Ostergaard A, Dahl R. Lung function and postural changes during pregnancy. *Respir Med* 1989;83:467-470.
- 238.- Cugell DW, Frank NR, Gaensler EA, Badger TL. Pulmonary function in pregnancy. I. Serial observations in normal women. *Am Rev Tuberc Pulm Dis* 1953;67:568-597.
- 239.- Gazioglu K, Kaltreider NL, Rosen M, Yu PN. Pulmonary function during pregnancy in normal women and in patients with cardiopulmonary disease. *Thorax* 1970;25:445-450.
- 240.- Milne JA, Mills RJ, Howie AD, Pack AI. Large airways function during normal pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol* 1977;84:448-451.
- 241.- Hong SK, Ting EY, Rahn H. Lung volumes at different depths of submersion. *J Appl Physiol* 1960;15:550-553.
- 242.- Kerr JH. Bronchopulmonary resistance in pregnancy. *Canad Anaesth Soc J* 1961;8:347-355.
- 243.- Lehmann V. Dyspnea in pregnancy. *J Perinat Med* 1975;3:154-160.
- 244.- Garrard GS, Littler WA, Redman CWG. Cosing volume during normal pregnancy. *Thorax* 1978;33:488-492.
- 245.- Fishburne JI. Physiology and disease of the respiratory system in pregnancy. *J Reprod Med* 1979;22:177-189.
- 246.- Krumholz RA. Pulmonary diffusing capacity, capillary blood volume, lung volumes, and mechanics of ventilation in early and late pregnancy. *J Lab Clin Med* 1964;63:648-655.
- 247.- Awe RJ, Nicotra B, Newson TD, Viles R. Arterial oxygenation and alveolo-arterial gradients in term pregnancy. *Obstet Gynecol* 1979;53:182-186.

- 248.- Russell IF, Chambers WA. Closing volume in normal pregnancy. *Br J Anaesth* 1981;53:1043-1047.
- 249.- Milne JA, Mills RJ, Coutts JRT, McNaughton MC, Moran F, Pack AI. The effects of human pregnancy on the pulmonary transfer factor for carbon monoxide as measured by the single breath method. *Clin Sci Mol Med* 1977;53:271-276.
- 250.- Sady SP, Carpenter MW, Thompson PD, Sady MA, Haydon B, Constan DR. Cardiovascular response to cycle exercise during and after pregnancy. *J Appl Physiol* 1989;66:336-341.
- 251.- Eliasson AH, Phillips YY, Stajduhar KC, Carome MA, Cowsar JD. Oxygen consumption and ventilation during normal labor. *Chest* 1992;102:467-471.
- 252.- Spätling L, Fallenstein F, Huch A, Huch R, Rooth G. The variability of cardiopulmonary adaptation to pregnancy at rest and during exercise. *Br J Obstet Gynecol* 1992;99 (Suppl.8):1-40.
- 253.- Artal R, Wiswell R, Romen Y, Dorey F. Pulmonary response to exercise in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1986;154:378-383.
- 254.- Lotgering FK, van Doorn MB, Struijk PC, Pool J, Wallenburg HCS. Maximal aerobic exercise in pregnant women: Heart rate, O<sub>2</sub> consumption, CO<sub>2</sub> production, and ventilation. *J Appl Physiol* 1991;70:1016-1023.
- 255.- Pernoll ML, Metcalfe J, Kovach PA, Wachtel R, Dunham MJ. Ventilation during rest and exercise in pregnancy and postpartum. *Respir Physiol* 1975;25:295-310.
- 256.- Metcalfe I, McAnalty IH, Ueland K. Cardiovascular physiology. *Clin Obstet Gynecol* 1981;24:693-710.
- 257.- Brownell LG, West P, Kryger MH. Breathing during sleep in normal pregnant women. *Am Rev Respir Dis* 1986;133:38-41.
- 258.- Ueland K, Novy MJ, Peterson EN, Metcalfe J. Maternal cardiovascular dynamics. IV. The influence of gestational age on the maternal cardiovascular response to posture and exercise. *Am J Obstet Gynecol* 1969;104:856-864.
- 259.- Morton MJ, Metcalfe J. Changes in maternal hemodynamics during pregnancy. En: Artal R, Wiswell RA, editores. *Exercise in pregnancy*. Baltimore: Williams & Williams, 1986: 113-125.
- 260.- Kambam JR, Handte RE, Brown WR, Smith BE. Effect of pregnancy on oxygen dissociation. *Anesthesiology* 1983;59 (Suppl.):A395.

- 261.- Bonds DR, Delivoria-Papadopoulos M. Exercise during pregnancy - Potential fetal and placental metabolic effects. *Ann Clin Lab Sci* 1985;15:91-99.
- 262.- Gorski J. Exercise during pregnancy: Maternal and fetal responses. A brief review. *Med Sci Sports Exerc* 1985;17:407-416.
- 263.- Edwards MJ, Metcalfe J, Dunham MJ, et al. Accelerated respiratory response to moderate exercise in late pregnancy. *Respir Physiol* 1981;45:229-241.
- 264.- McMurray RG, Hackney AC, Katz VL, Gall M, Watson WJ. Pregnancy-induced changes in the maximal physiological responses during swimming. *J Appl Physiol* 1991;71:1454-1459.
- 265.- Hohimer AR, Hart MV, Resko JA. The effect of castration and sex steroids on ventilatory control in male guinea pigs. *Respir Physiol* 1985;61:383-390.
- 266.- Bayliss DA, Millhorn DE, Gallman EA, Cidlowski JA. Progesterone stimulates respiration through a central nervous system steroid receptor-mediated mechanism in cat. *Proc Natl Acad Sci* 1987;84:7788-7792.
- 267.- Brodeur P, Mockus M, McCullough R, Moore LG. Progesterone receptors and ventilatory stimulation by progestin. *J Appl Physiol* 1986;60:590-595.
- 268.- Keith IM, Bisgard GE, Manohar M, Klein J, Bullard VA. Respiratory effects of pregnancy and progesterone in jersey cows. *Respir Physiol* 1982;50:351-358.
- 269.- Smith CA, Kellogg RH. Ventilatory response of rabbits and goats to chronic progesterone administration. *Respir Physiol* 1980;39:383-391.
- 270.- Kimura H, Mikami M, Kuriyama T, Fukuda Y. Effect of a synthetic progestin on ventilatory response to hypoxia in anesthetized cats. *J Appl Physiol* 1989;67:1754-1758.
- 271.- Tatsumi K, Mikami M, Kuriyama T, Fukuda Y. Respiratory stimulation by female hormones in awake male rats. *J Appl Physiol* 1991;71:37-42.
- 272.- Schoene RB, Pierson DJ, Lakshminarayan S, Shrader DL, Butler J. Effects of medroxyprogesterone acetate on respiratory drives and occlusion pressure. *Bull Eur Physiopathol Respir* 1980;16:645-653.
- 273.- Zwillich CW, Natalino MR, Sutton FD, Weil JV. Effects of progesterone on chemosensitivity in normal men. *J Clin Med* 1978;92:262-269.
- 274.- Skatrud JB, Dempsey JA, Kaiser DG. Ventilatory response to medroxyprogesterone acetate in normal subjects: time course and mechanism.

- J Appl Physiol 1978;44:939-944.
- 275.- Sutton FD, Zwillich CW, Creagh CE, Pierson DJ, Weil JV. Progesterone for outpatient treatment of Pickwickian syndrome. *Ann Intern Med* 1975;83:476-479.
- 276.- Dutton K, Blanksby BA, Morton AR. CO<sub>2</sub> sensitivity changes during the menstrual cycle. *J Appl Physiol* 1989;67:517-522.
- 277.- Shoene RB, Robertson H, Pierson DJ, Peterson AP. Respiratory drives and exercise in menstrual cycles of athletic and nonathletic women. *J Appl Physiol* 1981;51:1433-1436.
- 278.- Munakata M, Yamamoto H, Akiyama Y, Inaba S, Kawakami Y. Female asthmatics have increased hypercapnic chemosensitivity during the luteal phase which is not associated with decline in airway function. *Chest* 1993;104:1718-1722.
- 279.- Kimura H, Tojima H, Kobayashi T, Kuriyama T, Fukuda Y. Attenuation of hypoxic ventilatory depression and augmentation of CO<sub>2</sub> chemosensitivity by a synthetic progesterone. *Am Rev Respir Dis* 1987;135 (Suppl.):A368.
- 280.- Hannhart B, Pickett CK, Moore LG. Effects of estrogen and progesterone on carotid body neural output responsiveness to hypoxia. *J Appl Physiol* 1990;68:1909-1916.
- 281.- White DP, Douglas NJ, Pickett CK, Weil JV, Zwillich CW. Sexual influence on the control of breathing. *J Appl Physiol* 1983;54:874-879.
- 282.- Moore LG, McCullough RE, Weil JV. Increased HVR in pregnancy: Relationship to hormonal and metabolic changes. *J Appl Physiol* 1987;62:158-163.
- 283.- Pratter MR, Bartter T. Dyspnea: Time of find the facts. *Chest* 1991;100:1187.
- 284.- Altose MD. Assessment and management of breathlessness. *Chest* 1985;88 (Suppl.2):77S-83S.
- 285.- Killian KJ. The objective measurement of breathlessness. *Chest* 1985;88 (Suppl.2):84S-90S.
- 286.- Hudgel DW, Cooperson DM, Kinsman RD. Recognition of added resistive loads in asthma. *Am Rev Respir Dis* 1982;126:121-125.
- 287.- Kawakami Y, Yamamoto H, Yoshikawa T, Shida A. Chemical and behavioral control of breathing in adult twins. *Am Rev Respir Dis* 1984;129:703-707.

- 288.- Burns BH, Howell JBL. Disproportionately severe breathlessness in chronic bronchitis. *Q J Med* 1969;38:277-294.
- 289.- Kobayashi S, Nishimura M, Yamamoto M, Akiyama Y, Kishi F, Kawakami Y. Dyspnea sensation and chemical control of breathing in adult twins. *Am Rev Respir Dis* 1993;147:1192-1198.
- 290.- Marshall R, Stone RW, Christie RV. The relationship of dyspnea to respiratory effort in normal subjects, mitral stenosis and emphysema. *Clin Sci* 1954;13:625-631.
- 291.- Killian KJ, Campbell EJM. Dyspnea. En: Roussos CH, Macklem PT, editores. *The thorax*. New York: Marcel Dekker, 1985: 787-828.
- 292.- Wright GW, Branscomb BV. The origin of the sensations of dyspnea. *Trans Am Climat Clin Assoc* 1954;66:116-125.
- 293.- Cross BA, Guz A, Jain SK, Archer S, Stevens J, Reynolds F. The effect of anesthesia of the airway in dog and man: A study of respiratory reflexes, sensations and lung mechanics. *Clin Sci Mol Med* 1976;50:439-454.
- 294.- Guz A, Noble MIM, Widdicombe JG, Trenchard D, Mushin WW, Makey AR. The role of the vagal and glossopharyngeal afferent nerves in respiratory sensation, control of breathing and arterial pressure regulation in conscious man. *Clin Sci* 1966;30:161-170.
- 295.- Zechman FW, O'Neil R, Shannon R. Effect of low cervical spinal cord lesions on detection of increased airflow resistance in man. *Physiologist* 1967;10:356.
- 296.- Eisele J, Trenchard D, Burki N, Guz A. The effect of chest wall block on respiratory sensation and control in man. *Clin Sci* 1968;35:23-33.
- 297.- Newsom-Davis J. Contribution of somatic receptors in the chest wall to detection of added inspiratory airway resistance. *Clin Sci* 1967;33:249-260.
- 298.- Chaudhary BA, Burki NK. Effects of airway anesthesia on the ability to detect added inspiratory resistive loads. *Clin Sci* 1978;54:621-626.
- 299.- Killian KJ, Mahutte CK, Campbell EJM. Resistive load detection during passive ventilation. *Clin Sci* 1980;59:493-495.
- 300.- Altose MD, DiMarco AF, Gottfried SB, Strohl KP. The sensation of respiratory muscle force. *Am Rev Respir Dis* 1982;126:807-811.
- 301.- Gottfried SB, Leech I, DiMarco AF, Zaccardelli W, Altose MD. Sensation of respiratory force following low cervical spinal cord transection. *J Appl Physiol*

- 1984;57:989-994.
- 302.- Crago PE, Houk JC, Rymer WZ. Sampling of total muscle force by tendon organs. *J Neurophysiol* 1982;47:1069-1083.
- 303.- Burki NK, Tobin MJ. Dyspnea: Mechanisms, evaluation and treatment. *Am Rev Respir Dis* 1988;138:1040-1041.
- 304.- Suzuki S, Suzuki J, Ishii T, Akahori T, Okubo T. Regulation of respiratory effort sensation to expiratory muscle fatigue during expiratory threshold loading. *Am Rev Respir Dis* 1992;145:461-466.
- 305.- Mahler DA, Harver A. A factor analysis of dyspnea ratings, respiratory muscle strength, and lung function in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1992;145:467-470.
- 306.- McParland C, Krishnan B, Wang Y, Gallagher CG. Inspiratory muscle weakness and dyspnea in chronic heart failure. *Am Rev Respir Dis* 1992;146:467-472.
- 307.- Killian KJ, Gandevia SC, Summers E, Campbell EJM. Effect of increased lung volume in perception of breathlessness, effort and tension. *J Appl Physiol* 1984;57:686-691.
- 308.- El-Manshawi A, Killian KJ, Summers E, Jones NL. Breathlessness during exercise with and without resistive loading. *J Appl Physiol* 1986;61:896-905.
- 309.- Mazza FG, Zuti RA, Smith RL, Altose MD. Determinants of the sensation of breathlessness. *Am Rev Respir Dis* 1983;127 (Suppl):234.
- 310.- Richards DW Jr. The nature of cardiac and pulmonary dyspnea. *Circulation* 1953;7:15-29.
- 311.- Wright GW, Filley GF. Pulmonary fibrosis and respiratory function. *Am J Med* 1951;10:642-661.
- 312.- O'Donnell DE, Webb KA. Breathlessness in patients with severe chronic airflow limitation. Physiologic correlations. *Chest* 1992;102:824-831.
- 313.- Cropp AJ, Zuti R, Kendis C, Altose MD. Determinants of the sensation of breathlessness in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1984;129 (Suppl):240.
- 314.- Small D, Gibbons W, Levry RD, de Lucas P, Gregory W, Cosio MG. Exertional dyspnea and ventilation in hyperthyroidism. *Chest* 1992;101:1268-1273.

- 315.- Demediuk BH, Manning H, Lilly J, Fencel V, Weinberger SE, Weiss JW, et al. Dissociation between dyspnea and respiratory effort. *Am Rev Respir Dis* 1992;146:1222-1225.
- 316.- Castele RJ, Altose MD. Chemical and non-chemical influences on respiratory sensation and control of breathing. *Fred Proc* 1983;42:742.
- 317.- Adams L, Lane R, Shea SR, Cockcroft A, Guz A. Breathlessness during different forms of ventilatory stimulation: a study in normal subjects and respiratory patients. *Clin Sci* 1985;69:663-672.
- 318.- Chonan T, Mulholland MB, Leitner J, Altose MD, Cherniack NS. Sensation of dyspnea during hypercapnia, exercise and voluntary hyperventilation. *J Appl Physiol* 1990;69:2100-2106.
- 319.- Kikuchi Y, Hida W, Chonan T, Shindoh C, Sasaki H, Takishima T. Decrease in functional residual capacity during inspiratory loading and the sensation of dyspnea. *J Appl Physiol* 1991;71:1787-1794.
- 320.- Remmers JE, Brooks JG III, Tenney SM. Effect of controlled ventilation on the tolerate limit of hypercapnia. *Respir Physiol* 1968;4:78-90.
- 321.- Schwarzstein RM, Simon PM, Weiss JW, Fencel V, Weinberger SE. Breathlessness induced by dissociation between ventilation and chemical drive. *Am Rev Respir Dis* 1989;139:1231-1237.
- 322.- Simon PM, Schwartzstein RM, Weiss JW, Lahive K, Fencel V, Teghtsoonian M, et al. Distinguishable sensations of breathlessness induced in normal volunteers. *Am Rev Respir Dis* 1989;140:1021-1027.
- 323.- Elliot MW, Adams L, Cockcroft A, Macrae KD, Murphy K, Guz A. The language of breathlessness. Use of verbal descriptors by patients with cardiopulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1991;144:826-832.
- 324.- Muers M. Understanding breathlessness. *Lancet* 1993;342:1190-1191.
- 325.- Mahler DA, Faryniarz K, Lentine T, Ward J, Olmstead EM, O'Connor GT. Measurement of breathlessness during exercise in asthmatics. Predictor variables, reliability, and responsiveness. *Am Rev Respir Dis* 1991;144:39-44.
- 326.- Borg G. Perceived exertion as an indicator of somatic stress. *Scand J Rehab Med* 1970;2:92-98.
- 327.- Borg G. Psychophysical bases of perceived exertion. *Med Sci Sports Exerc* 1982;14:377-381.

- 328.- Killian AJ, Summers E, Jones ML, Campbell EJM. Dyspnea and leg effort during incremental cycle ergometry. *Am Rev Respir Dis* 1992;145:1339-1345.
- 329.- Belman MJ, Brooks LR, Ross DJ, Mohsenifar Z. Variability of breathlessness measurement in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Chest* 1991;99:566-571.
- 330.- Langford SW, Killian KJ, Jones NL. Factors contributing to dyspnea during maximal exercise. *Med Sci Sports Exerc* 1984;16:130.
- 331.- Stevens SS. Issues in psychophysical measurement. *Psychol Rev* 1971;78:426-450.
- 332.- Teramoto S, Fukuchi Y, Nagase T, Matsuse T, Shindo G, Orimo H. Quantitative assessment of dyspnea during exercise before and after bullectomy for giant bulla. *Chest* 1992;102:1362-1366.
- 333.- Jones GL, Killian KJ, Summers E, Jones NL. Inspiratory muscle forces and endurance in maximum resistive loading. *J Appl Physiol* 1985;58:1608-1615.
- 334.- Rampulla C, Baiocchi S, Dacosto E, Ambrosino N. Dyspnea on exercise. Pathophysiologic mechanisms. *Chest* 1992;101 (Suppl.3):248S-252S.
- 335.- Field SK, Bell SG, Cenaiko DF, Whitelaw WA. Relationship between inspiratory effort and breathlessness in pregnancy. *J Appl Physiol* 1991;71:1897-1902.
- 336.- McGravin CR, Artvinli M, Naoe H, McHurdy GJR. Dyspnea, disability, and distance walked: Comparison of estimates of exercise performance in respiratory disease. *Br Med J* 1978;2:241-243.
- 337.- Nosedá A, Carpioux J-P, Schmerber J, Yernault J-C. Dyspnea assessed by visual analogue scale in patients with chronic obstructive lung disease during progressive and high intensity exercise. *Thorax* 1992;47:363-368.
- 338.- Mahler DA. The measurement of dyspnea during exercise in patients with lung disease. *Chest* 1992;101 (Suppl):242S-247S.
- 339.- Mador MJ, Kufel TJ. Reproducibility of visual analogue scale measurements of dyspnea in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1992;146:882-887.
- 340.- Wilson RC, Jones PW. A comparison of the visual analogue scale and modified Borg scale for the measurement of dyspnea during exercise. *Clin Sci* 1989;76:277-282.

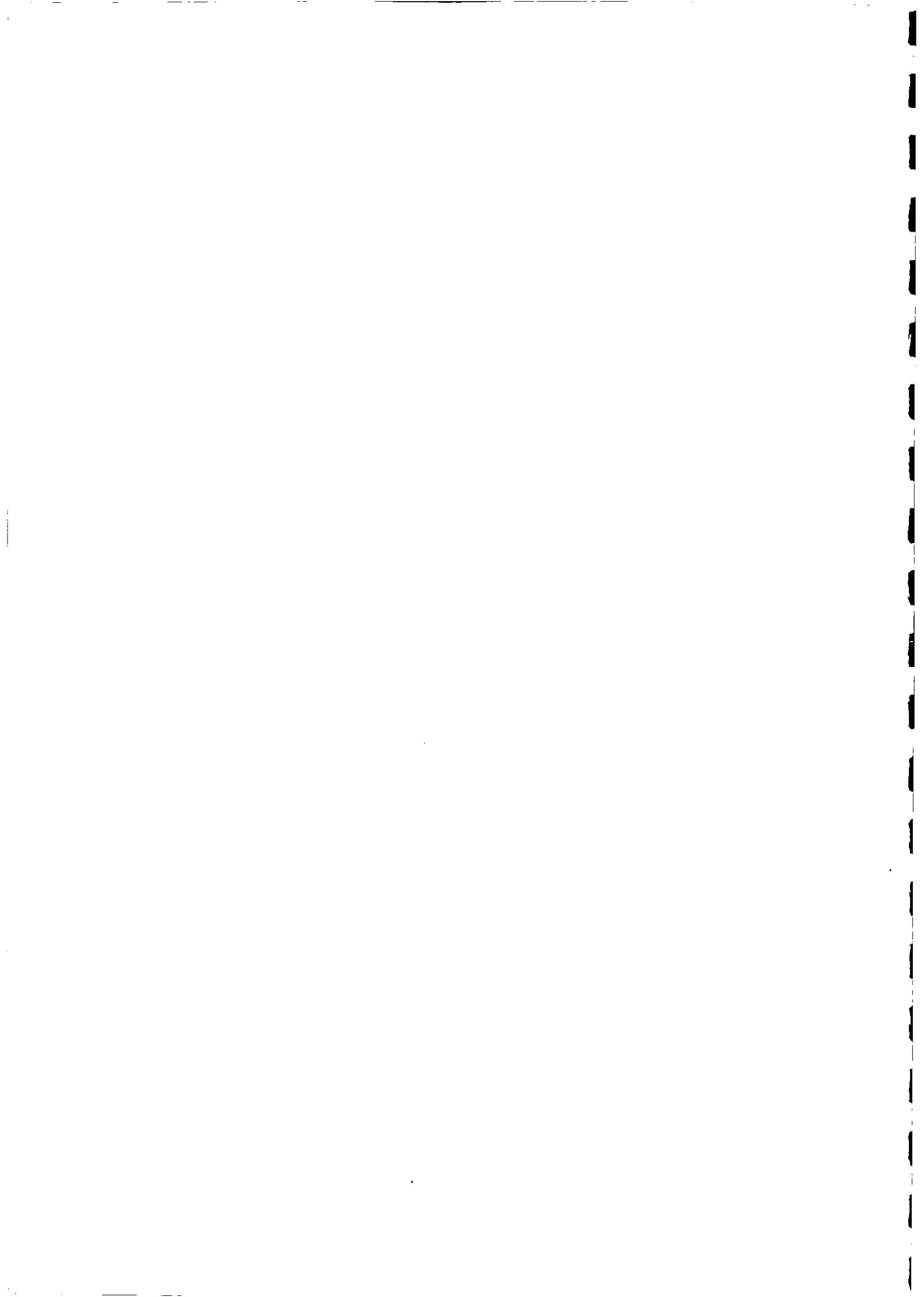
- 341.- Muza SR, Silverman MT, Gilmore GC, Hellerstein HK, Kelsen SG. Comparison of scales used to quantitate the sense of effort to breathe in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1990;141:909-913.
- 342.- Wilson RC, Jones PW. Long-term reproducibility of Borg scale estimates of breathlessness during exercise. *Clin Sci* 1991;80:309-312.
- 343.- Lewis RA, Lewis MN, Tattersfield AE. Asthma induced by suggestion: Is it due to airway cooling?. *Am Rev Respir Dis* 1984;129:691-695.
- 344.- Nosedá A, Schmerber J, Prigogine T, Yernalut JC. Perceived effect on shortness of breath of an acute inhalation of saline or terbutaline: Variability and sensitivity of a visual analogue scale in patients with asthma or COPD. *Eur Respir J* 1992;5:1043-1053.
- 345.- Brooks SM, Discher HADP, Epler GE, Gardner RM, Gould KG, Morgan WKC, et al. Surveillance for respiratory hazards in the occupational setting. *Am Rev Respir Dis* 1982;126:952-956.
- 346.- Mahler DA, Weinberg DH, Wells CK, Feinstein AR. The measurement of dyspnea. Contents, interobserver agreement, and physiologic correlates of two new clinical indexes. *Chest* 1984;85:751-758.
- 347.- Mahler DA, Wells CK. Evaluation of clinical methods for rating dyspnea. *Chest* 1988; 93:580-586.
- 348.- Mahler DA, Harver A. Predictor of peak oxygen consumption in obstructive airway disease. *Med Sci Sports Exerc* 1988;20:574-578.
- 349.- Mahler DA, Harver A, Rosiello RA, Daubenspeck JA. Measurement of respiratory sensation in interstitial lung disease: Evaluation of clinical dyspnea ratings and magnitude scaling. *Chest* 1989;96:767-771.
- 350.- Milne J, Howie A, Pack A. Dyspnea during normal pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol* 1978;85:260-263.
- 351.- Burlew B. Management of pregnant patient with heart disease. *Clin Cardiol* 1990;13:757-762.
- 352.- Zeldis SM. Dyspnea during pregnancy. Distinguishing cardiac from pulmonary causes. *Clin Chest Med* 1992;13:567-585.
- 353.- Gilbert R, Auchincloss JH Jr. Dyspnea of pregnancy. Clinical and physiological observations. *Am J Med Sci* 1966;252:270-276.

- 354.- Robertson H. Approach to the patient with dyspnea. En: Kelley W, editor. Textbook of Internal Medicine. Philadelphia: JB. Lippincott, 1989: 2044.
- 355.- Murray J. The lungs and heart failure. Hosp Pract 1985;20:55-68.
- 356.- Leontic E. Respiratory disease in pregnancy. Med Clin North Am 1977;61:111-128.
- 357.- McAnulty J, Ueland K. General guidelines in the management of cardiac disease. Clin Obstet Gynecol 1981;24:773-788.
- 358.- Thompson KJ, Cohen ME. Studies on the circulation in pregnancy. Vital capacity observations in normal pregnant women. Surg Gynecol Obstet 1938;66:596-603.
- 359.- Bader RA, Bader ME, Rose DJ. The oxygen cost of breath in dyspneic subjects as studied in normal pregnant women. Clin Sci Lond 1959;18:223-235.
- 360.- McGinty AP. The comparative effects of pregnancy and phrenic nerve interruption of the diaphragm and their relation to pulmonary tuberculosis. Am J Obstet Gynecol 1938;35:237-248.
- 361.- Cudgell DW, Frank NR, Gaensler EA, Badger TL. Pulmonary function in pregnancy. Serial observations in normal women. Am Rev Tuberc Pulm Dis 1953;67:568-597.
- 362.- Gilbert R, Epifano L, Auchincloss JH. Dyspnea of pregnancy. A syndrome of altered respiratory control. JAMA 1962;182:1073-1077.
- 363.- Botella Llusía J, Clavero Núñez JA. Conducta del médico ante un embarazo normal. En: Botella Llusía J, Clavero Núñez JA, editores. Tratado de Obstetricia y Ginecología. 13<sup>a</sup> ed. Barcelona: Editorial Científico-Médica, 1982: 411-421.
- 364.- Altman DG, Gore SM, Gardner MJ, Pocock SJ. Statistical guidelines for contributors to medical journals. Br Med J 1983;286:1489-1493.
- 365.- Sahn SA, Swillich CW, Dick N, McCullough RE, Lakshminarayan S, Weil JV. Variability of ventilatory responses to hypoxia and hypercapnia. J Appl Physiol 1977;43:1019-1025.
- 366.- Davidson AC, Cameron IR. Ventilatory control in normal man following five minutes exposure to hypoxia. Respir Physiol 1985;60:227-236.
- 367.- Sanchís Aldas J. Normativa para la espirometría forzada. Arch Bronconeumol 1989;25:132-142.

- 368.- American Thoracic Society. Standardization of spirometry - 1987 update. *Am Rev Respir Dis* 1987;136:1285-1298.
- 369.- Quanjer PhH, Tammeling GJ, Cotes JE, Pedersen JE, Peslin R, Yernalut JC. Lung volumes and forced ventilatory flows. *Eur Respir J* 1993;6 (Suppl.16):5-40.
- 370.- Quanjer PhH, Dalhuijsen A, Van Zomeren BC. Summary equations of reference values. *Bull Europ Physiopathol Respir* 1983;19 (Suppl.5):45-51.
- 371.- Brown R, Slutsky AS. Frequency dependence of plethysmographic measurements of thoracic gas volume. *J Appl Physiol* 1984;57:1865-1871.
- 372.- Dubois AB, Botelho SY, Comroe JH Jr. A new method for measuring airway resistance in man using a body plethysmograph: Values in normal subjects and in patients with respiratory disease. *J Clin Invest* 1956;35:327-335.
- 373.- Cotes JE, Chinn DJ, Quanjer PhH, Roca J, Yernault JC. Standardization of the measurement of transfer factor (diffusing capacity). *Eur Respir J* 1993;6 (Suppl.16):41-52.
- 374.- Cotes JE. Lung function: Assessment and application in medicine. 2<sup>a</sup> ed. Oxford: Blackwell Scientific Publications, 1968.
- 375.- Casán P, Giner J, Sanchís J. Valoración de un nuevo manómetro para presiones respiratorias máximas. *Arch Bronconeumol* 1989;25:322-325.
- 376.- Casán P, Mayos M. Determinación de las presiones respiratorias estáticas máximas. Propuesta de procedimiento. *Arch Bronconeumol* 1990;26:223-228.
- 377.- Wilson SH, Cooke NT, Edwards RHT, Spiro SG. Predicted normal values for maximum respiratory pressures in caucasian adults and children. *Thorax* 1984;39:535-538.
- 378.- Jones NL. Clinical exercise testing. 3<sup>a</sup> ed. Philadelphia: WB Saunders Company, 1988: 186-207.
- 379.- British Standards Institution. Precision of test methods I: Guide for the determination and reproducibility for a standard test method (BS 5497, part I). London: BSI, 1979.
- 380.- Ritchie JWK, Lakkani K. Fetal breathing movements in response to maternal inhalation of 5% carbon dioxide. *Am J Obstet Gynecol* 1980;136:386-388.
- 381.- Ritchie K. The fetal response to changes in the composition of maternal inspired air in human pregnancy. *Semin Perinatol* 1980;4:295-299.

- 382.- Copher DE, Huber CP. Heart rate response of the human fetus to induced maternal hypoxia. *Am J Obstet Gynecol* 1967;98:320-335.
- 383.- Douglas NJ, White DP, Weil JV, Pickett CK, Martin RJ, Hudgel DW, et al. Hypoxic ventilatory response decreases during sleep in normal men. *Am Rev Respir Dis* 1982;125:286-289.
- 384.- Kobayashi S, Yoshida K, Nishimura M, Miyamoto K, Kawakami Y. Paradoxical bradycardia during exercise and hypoxic exposure. The possible direct effect of hypoxia on sinoatrial node activity in humans. *Chest* 1992;102:1893-1895.
- 385.- Yernault JC. Dyspnea, wheezing and respiratory insufficiency in pregnancy: Was it bronchial or cardiac asthma?. *Eur Respir J* 1990;3:247-248.
- 386.- Sterk PJ, Fabbri LM, Quanjer PhH, Cockcroft DW, O'Byrne PM, Anderson SD, et al. Airway responsiveness. Standardized challenge testing with pharmacological, physical and sensitizing stimuli in adults. *Eur Respir J* 1993;6 (Suppl.16):53-83.
- 387.- Dempsey JA, Olson EB, Skatrud JB. Hormones and neurochemicals in the regulation of breathing. En: *Handbook of Physiology. The respiratory system. Control of breathing*. Bethesda: Am Physiol Soc, 1986: 181-222.
- 388.- Bayliss DA, Millhorn DE. Central neural mechanisms of progesterone action: Application to the respiratory system. *J Appl Physiol* 1992;73:393-404.
- 389.- Kikuchi Y, Okabe S, Tamura G, Hida W, Homma M, Shirato K, et al. Chemosensitivity and perception of dyspnea in patients with a history of near-fatal asthma. *N Engl J Med* 1994;330:1329-1334.

**VIII. CLAVE DE ABREVIATURAS MAS UTILIZADAS.**



**CLAVE DE ABREVIATURAS MAS UTILIZADAS.**

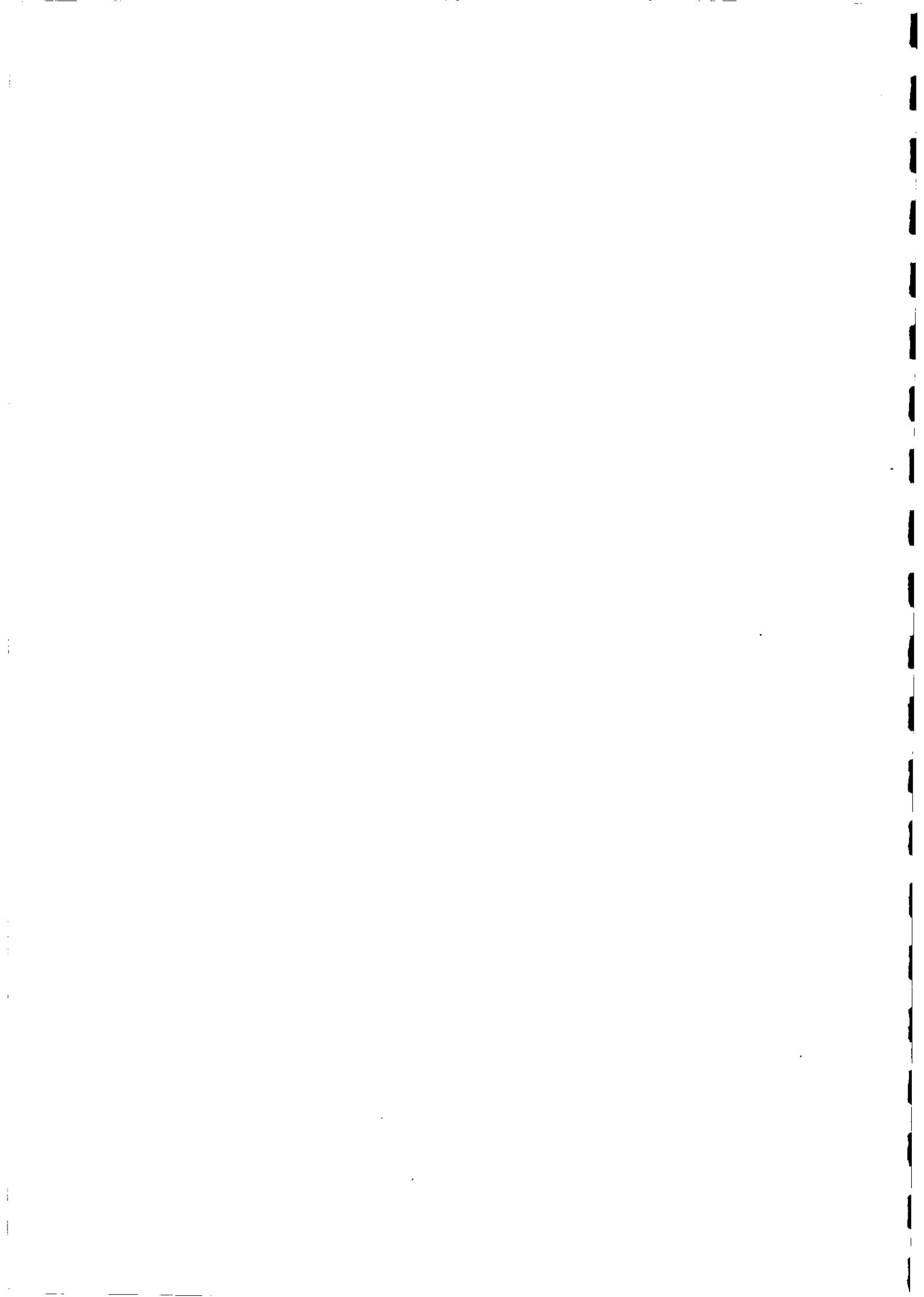
|                                   |   |
|-----------------------------------|---|
| CO <sub>2</sub> :                 | Anhídrido carbónico.  |
| O <sub>2</sub> :                  | Oxígeno.  |
| PaO <sub>2</sub> :                | Presión arterial de oxígeno.  |
| PaCO <sub>2</sub> :               | Presión arterial de anhídrido carbónico.                              |
| PACO <sub>2</sub> :               | Presión alveolar de anhídrido carbónico.                              |
| P $\bar{V}$ CO <sub>2</sub> :     | Presión venosa mixta de anhídrido carbónico.                          |
| P <sub>ET</sub> CO <sub>2</sub> : | Presión "end-tidal" de anhídrido carbónico.                           |
| P <sub>I</sub> O <sub>2</sub> :   | Presión inspirada de oxígeno.   |
| SaO <sub>2</sub> :                | Saturación arterial de oxígeno.                                       |
| SEPAR:                            | Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica.                   |
| ATS:                              | "American Thoracic Society".  |
| ERS:                              | "European Respiratory Society".                                       |
| BTPS:                             | Temperatura corporal, Presión ambiental y saturada con vapor de agua. |
| STPD:                             | Temperatura y Presión estándar (0°C y 760 mmHg), seco.                |
| CECA:                             | Comunidad Europea del carbón y del acero.                             |
| ERV:                              | Volumen de reserva espiratoria.                                       |
| RV:                               | Volumen residual.   |
| FRC:                              | Capacidad residual funcional.   |
| IC:                               | Capacidad inspiratoria.   |
| VC:                               | Capacidad vital.  |

---

|                                       |  |
|---------------------------------------|--|
| TLC:                                  | Capacidad pulmonar total.  |
| FVC:                                  | Capacidad vital forzada.   |
| FEV <sub>1</sub> :                    | Volumen espiratorio forzado en un segundo.                                   |
| Raw:                                  | Resistencia de la vía aérea.   |
| PIM:                                  | Presión inspiratoria máxima.   |
| PEM:                                  | Presión espiratoria máxima.  |
| TLCO:                                 | Capacidad de transferencia de monóxido de carbono.                           |
| $\dot{V}O_2$ :                        | Consumo de oxígeno.  |
| $\dot{V}CO_2$ :                       | Producción de anhídrido carbónico.   |
| V <sub>T</sub> :                      | Volumen corriente.   |
| Ti:                                   | Tiempo inspiratorio.   |
| Ttot:                                 | Tiempo total.  |
| Te:                                   | Tiempo espiratorio.  |
| f:                                    | Frecuencia respiratoria.   |
| V <sub>E</sub> :                      | Ventilación minuto.  |
| V <sub>E</sub> / $\dot{V}O_2$ :       | Equivalente ventilatorio de oxígeno.   |
| Ti/Ttot:                              | Fracción inspiratoria o "duty cycle".  |
| V <sub>T</sub> /Ti:                   | Flujo inspiratorio medio.  |
| P <sub>0,1</sub> :                    | Presión de oclusión en boca a los 0,1 segundos del inicio de la inspiración. |
| P <sub>0,1</sub> /V <sub>T</sub> /Ti: | Impedancia inspiratoria efectiva.  |
| V <sub>E</sub> /SaO <sub>2</sub> :    | Respuesta ventilatoria a la hipoxia isocápnica progresiva.                   |
| P <sub>0,1</sub> /SaO <sub>2</sub> :  | Respuesta de la P <sub>0,1</sub> a la hipoxia isocápnica                     |

---

|                     |   |
|---------------------|---|
|                     | progresiva.   |
| SV <sub>E</sub> :   | Sensibilidad o respuesta ventilatoria a la hipercapnia hiperóxica progresiva.           |
| SP <sub>0,1</sub> : | Sensibilidad o respuesta de la P <sub>0,1</sub> a la hipercapnia hiperóxica progresiva. |
| BV <sub>E</sub> :   | Umbral de la respuesta ventilatoria a la hipercapnia hiperóxica progresiva.             |
| BP <sub>0,1</sub> : | Umbral de la respuesta de la P <sub>0,1</sub> a la hipercapnia hiperóxica progresiva.   |
| l:                  | Litros.   |
| seg:                | Segundo.  |
| min:                | Minuto.   |
| kPa:                | Kilopascal.   |
| mmHg:               | Milímetros de mercurio.   |
| cmH <sub>2</sub> O: | Centímetros de agua.  |



**IX. APENDICE.**

**I.- HOJA INFORMATIVA, CONSENTIMIENTO INFORMADO Y  
AUTORIZACION DE LA COMISION DE ENSAYOS CLINICOS.**

**HOJA INFORMATIVA.**

En los Servicios de Neumología y Obstetricia del Hospital "La Paz" pretendemos realizar un estudio para tratar de esclarecer cuáles son los mecanismos por los que se produce dificultad respiratoria durante el embarazo normal. Para ello hemos diseñado el Proyecto de Investigación "ESTUDIO DEL CONTROL DE LA VENTILACION Y DEL TRANSPORTE GASEOSO DURANTE LA GESTACION". Solicitamos su participación voluntaria en el mismo.

Durante dicho estudio la citaremos tres días a lo largo de su embarazo y otra vez después del parto. En cada consulta realizaremos una historia clínica y una exploración física por parte del mismo médico. Además se le realizará una extracción de sangre venosa y una punción arterial con anestesia tópica. Por último, en el Laboratorio de Exploración Funcional Respiratoria realizaremos varios tests, en los que tendrá que respirar a través de una boquilla aire con diversas concentraciones de oxígeno y anhídrido carbónico. No se han descrito complicaciones ni efectos secundarios para ninguna de las pruebas que pretendemos llevar a cabo.

La participación en este estudio es voluntaria, dado que no es necesaria para el normal seguimiento de su embarazo.

**HOJA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO.**

Madrid, \_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de 199 \_\_\_\_.

Yo, D<sup>a</sup> \_\_\_\_\_,  
con DNI n<sup>o</sup> \_\_\_\_\_, expreso mi autorización y conformidad para ser incluida en el protocolo "ESTUDIO DEL CONTROL DE LA VENTILACION Y DEL TRANSPORTE GASEOSO DURANTE LA GESTACION".

Previamente he sido informada que la participación en dicho estudio es voluntaria. Aunque no es imprescindible para el seguimiento de mi embarazo, podría suponer un mejor control del mismo. Durante dicho período seré citada para consulta una vez en cada trimestre de la gestación y otra después del parto. Me serán realizados diversos tests de función respiratoria, además de una punción venosa y otra arterial en cada consulta.

Fdo. \_\_\_\_\_

Fdo. Dr. García Ríó.



2.- BASE DE DATOS.

| PACIENTE | EDAD | PARIDAD | TALLA | FUMADORA |
|----------|------|---------|-------|----------|
| 1        | 32   | 1       | 160   | SI       |
| 2        | 29   | 0       | 157   | NO       |
| 3        | 24   | 0       | 159   | SI       |
| 4        | 26   | 0       | 154   | NO       |
| 5        | 36   | 0       | 157   | SI       |
| 6        | 29   | 0       | 162   | SI       |
| 7        | 24   | 0       | 159   | SI       |
| 8        | 28   | 0       | 154   | NO       |
| 9        | 29   | 0       | 165   | SI       |
| 10       | 27   | 0       | 165   | NO       |
| 11       | 29   | 0       | 153   | NO       |
| 12       | 39   | 3       | 158   | SI       |
| 13       | 26   | 0       | 163   | NO       |
| 14       | 31   | 0       | 165   | SI       |
| 15       | 28   | 0       | 158   | SI       |
| 16       | 28   | 1       | 159   | NO       |
| 17       | 27   | 0       | 162   | SI       |
| 18       | 33   | 2       | 160   | NO       |
| 19       | 29   | 0       | 163   | SI       |
| 20       | 28   | 0       | 161   | NO       |
| 21       | 29   | 1       | 158   | NO       |
| 22       | 24   | 0       | 156   | NO       |
| 23       | 30   | 1       | 170   | NO       |

| PACIENTE,                          | VISITA,                              | BOBG,                             | PESO,   | Hb,              | PROGEST, | ESTRADIOL,          | FVC,                                  | FEV <sub>1</sub> , | FEV <sub>1</sub> /FVC, | Raw,              | RV,                 |
|------------------------------------|--------------------------------------|-----------------------------------|---------|------------------|----------|---------------------|---------------------------------------|--------------------|------------------------|-------------------|---------------------|
| REV,                               | IC,                                  | FRC,                              | VC,     | TLC,             | KV/TLC,  | TLCO,               | PDM,                                  | PEM,               | VO <sub>2</sub> ,      | V <sub>T</sub> ,  | Ti,                 |
| Ttot,                              | P <sub>0,1</sub> ,                   | Te,                               | f,      | V <sub>E</sub> , | Ti/Ttot, | V <sub>T</sub> /Ti, | P <sub>0,1</sub> /V <sub>T</sub> /Ti, | SV <sub>E</sub> ,  | BP <sub>0,1</sub> ,    | HV <sub>E</sub> , | BP <sub>0,1</sub> , |
| V <sub>E</sub> /SaO <sub>2</sub> , | P <sub>0,1</sub> /SaO <sub>2</sub> , | V <sub>E</sub> /VO <sub>2</sub> , |         |                  |          |                     |                                       |                    |                        |                   |                     |
| 1                                  | TM1                                  | 0                                 | 58      | 12.7             | 20.7     | 1271                | 3150                                  | 2880               | 91.4                   | 0.382             | 1550                |
| 1400                               | 2610                                 | 2950                              | 4010    | 5560             | 27.8777  | 8.59                | 97                                    | 128                | 213.5                  | 0.54              | 1.6                 |
| 4.48                               | 1.5                                  | 2.88                              | 13.3929 | 7.2321           | 0.35714  | 0.3375              | 4.4444                                | 1.759              | 1.044                  | 40.194            | 48.644              |
| 0.96                               | 0.525                                | 33.8742                           |         |                  |          |                     |                                       |                    |                        |                   |                     |
| 1                                  | TM2                                  | 0                                 | 63.5    | 11.2             | 53       | 6762                | 3090                                  | 2920               | 94.4                   | 0.294             | 1330                |
| 1350                               | 2660                                 | 2680                              | 4010    | 5340             | 24.9064  | 7.61                | 80                                    | 126                | 241                    | 0.56              | 1.58                |
| 4.51                               | 1.83                                 | 2.93                              | 13.3038 | 7.4501           | 0.35033  | 0.35443             | 5.1632                                | 2.18               | 1.171                  | 42.623            | 49.19               |
| 1.09                               | 0.467                                | 30.9133                           |         |                  |          |                     |                                       |                    |                        |                   |                     |
| 1                                  | TM3                                  | 0                                 | 66      | 12.2             | 245      | 10259               | 3140                                  | 2880               | 91.77                  | 0.237             | 1250                |
| 760                                | 2720                                 | 2010                              | 3480    | 4730             | 26.4271  | 8.16                | 84                                    | 112                | 277                    | 0.63              | 1.53                |
| 4.48                               | 2.14                                 | 2.95                              | 13.3929 | 8.4375           | 0.34152  | 0.41176             | 5.1971                                | 2.472              | 1.4641                 | 43.373            | 48.072              |
| 1.28                               | 0.528                                | 30.4603                           |         |                  |          |                     |                                       |                    |                        |                   |                     |
| 1                                  | PP                                   | 0                                 | 57      | 13.1             | 0.4      | 42                  | 3100                                  | 2800               | 90.3                   | 0.208             | 1400                |
| 1370                               | 2660                                 | 2770                              | 4030    | 5430             | 25.7827  | 9                   | 83                                    | 114                | 204                    | 0.51              | 1.45                |
| 4.47                               | 1.25                                 | 3.02                              | 13.4228 | 6.8456           | 0.32438  | 0.35172             | 3.5539                                | 1.454              | 0.698                  | 42.56             | 49.57               |
| 0.57                               | 0.294                                | 33.557                            |         |                  |          |                     |                                       |                    |                        |                   |                     |
| 2                                  | TM1                                  | 3                                 | 53      | 12.6             | 43       | 1427                | 3830                                  | 3440               | 89.9                   | 0.18              | 1160                |
| 1390                               | 1610                                 | 2550                              | 3000    | 4160             | 27.8846  | 7.55                | 83                                    | 88                 | 207                    | 0.74              | 1.52                |
| 3.56                               | 2.34                                 | 2.04                              | 16.8539 | 12.4719          | 0.42697  | 0.48684             | 4.8065                                | 2.137              | 1.203                  | 44.32             | 48.41               |
| 1.127                              | 0.593                                | 60.2508                           |         |                  |          |                     |                                       |                    |                        |                   |                     |
| 2                                  | TM2                                  | 2                                 | 62      | 12               | 63.5     | 7897                | 3800                                  | 3360               | 88.4                   | 0.278             | 1170                |
| 1400                               | 2400                                 | 2570                              | 3800    | 4970             | 23.5412  | 8.39                | 89                                    | 92                 | 235                    | 0.83              | 1.46                |
| 3.95                               | 2.39                                 | 2.09                              | 16.9014 | 14.0282          | 0.41127  | 0.56849             | 4.2041                                | 2.6995             | 1.27                   | 48.132            | 48.56               |
| 1.17                               | 0.695                                | 59.6943                           |         |                  |          |                     |                                       |                    |                        |                   |                     |
| 2                                  | TM3                                  | 2                                 | 65      | 12.9             | 154      | 5810                | 3740                                  | 3160               | 84.4                   | 0.153             | 1060                |
| 1030                               | 2590                                 | 2090                              | 3620    | 4680             | 22.6496  | 9.93                | 84                                    | 95                 | 243                    | 0.86              | 1.43                |
| 3.55                               | 2.43                                 | 2.12                              | 16.9014 | 14.5352          | 0.40282  | 0.6014              | 4.0406                                | 2.996              | 1.386                  | 47.37             | 48.42               |
| 1.47                               | 0.737                                | 59.8157                           |         |                  |          |                     |                                       |                    |                        |                   |                     |
| 2                                  | PP                                   | 0                                 | 52      | 13.8             | 16       | 156                 | 3300                                  | 2860               | 88.6                   | 0.15              | 1250                |
| 1400                               | 1640                                 | 2650                              | 3040    | 4290             | 29.1375  | 7.8                 | 88                                    | 91                 | 191                    | 0.54              | 1.65                |
| 3.64                               | 1.5                                  | 1.99                              | 16.4835 | 8.9011           | 0.4533   | 0.32727             | 4.5833                                | 1.68               | 0.83                   | 46.5              | 49.32               |
| 0.64                               | 0.3                                  | 46.6026                           |         |                  |          |                     |                                       |                    |                        |                   |                     |
| 3                                  | TM1                                  | 0                                 | 56      | 12.5             | 38       | 4949                | 3710                                  | 3320               | 89.4                   | 0.352             | 1180                |
| 1380                               | 2410                                 | 2560                              | 3790    | 4970             | 23.7425  | 7.31                | 77                                    | 89                 | 211                    | 0.51              | 1.79                |
| 3.37                               | 1.66                                 | 1.58                              | 17.8042 | 9.0801           | 0.53116  | 0.28492             | 5.8263                                | 1.627              | 0.946                  | 37.31             | 48.52               |
| 1.008                              | 0.473                                | 43.0337                           |         |                  |          |                     |                                       |                    |                        |                   |                     |
| 3                                  | TM2                                  | 0                                 | 58      | 12.8             | 56       | 4868                | 3830                                  | 3320               | 86.7                   | 0.477             | 1180                |
| 1400                               | 2450                                 | 2580                              | 3850    | 5030             | 23.4592  | 6.38                | 73                                    | 91                 | 242                    | 0.54              | 1.77                |
| 3.3                                | 1.83                                 | 1.53                              | 18.1818 | 9.8182           | 0.53636  | 0.30508             | 5.9983                                | 2.143              | 1.148                  | 41.69             | 48.29               |
| 1.162                              | 0.56                                 | 40.571                            |         |                  |          |                     |                                       |                    |                        |                   |                     |
| 3                                  | TM3                                  | 0                                 | 67      | 12.9             | 154      | 8037                | 3720                                  | 3280               | 88.2                   | 0.593             | 840                 |
| 1230                               | 2640                                 | 2070                              | 3870    | 4710             | 17.8344  | 7.61                | 77                                    | 95                 | 256                    | 0.62              | 1.75                |
| 3.36                               | 2.01                                 | 1.61                              | 17.8571 | 11.0714          | 0.52083  | 0.35429             | 5.6734                                | 2.46               | 1.397                  | 40.69             | 47.79               |
| 1.38                               | 0.507                                | 43.2478                           |         |                  |          |                     |                                       |                    |                        |                   |                     |
| 3                                  | PP                                   | 0                                 | 56      | 12.8             | 1.3      | 128                 | 3690                                  | 3110               | 84.2                   | 0.528             | 1250                |
| 1410                               | 2420                                 | 2660                              | 3830    | 5080             | 24.6063  | 7.1                 | 76                                    | 94                 | 199                    | 0.49              | 1.84                |
| 3.33                               | 1.2                                  | 1.49                              | 18.018  | 8.8288           | 0.55255  | 0.2663              | 4.5061                                | 1.38               | 0.71                   | 43.86             | 48.41               |
| 0.59                               | 0.3                                  | 44.366                            |         |                  |          |                     |                                       |                    |                        |                   |                     |
| 4                                  | TM1                                  | 0                                 | 51      | 13.5             | 31.6     | 1245                | 3260                                  | 3160               | 97                     | 0.481             | 970                 |

|        |       |         |         |         |         |         |        |       |       |        |        |
|--------|-------|---------|---------|---------|---------|---------|--------|-------|-------|--------|--------|
| 1230   | 1750  | 2200    | 2980    | 3950    | 24.557  | 6.49    | 83     | 98    | 202   | 0.52   | 1.42   |
| 3.31   | 1.75  | 1.89    | 18.1269 | 9.426   | 0.429   | 0.3662  | 4.7788 | 1.965 | 1.183 | 37.48  | 48.813 |
| 1.106  | 0.404 | 46.6633 |         |         |         |         |        |       |       |        |        |
| 4      | TM2   | 0       | 51      | 12.4    | 44      | 6879    | 3340   | 3120  | 93.3  | 0.345  | 920    |
| 1260   | 2280  | 2180    | 3540    | 4460    | 20.6278 | 7.1     | 94     | 97    | 234   | 0.56   | 1.56   |
| 3.45   | 2.04  | 1.89    | 17.3913 | 9.7391  | 0.45217 | 0.35897 | 5.6829 | 2.335 | 1.265 | 41.73  | 47.7   |
| 1.188  | 0.503 | 41.6202 |         |         |         |         |        |       |       |        |        |
| 4      | TM3   | 0       | 59      | 12.3    | 186     | 6385    | 3180   | 2890  | 91    | 0.25   | 530    |
| 830    | 2310  | 1360    | 3140    | 3670    | 14.4414 | 10.3    | 88     | 84    | 247   | 0.64   | 1.65   |
| 3.42   | 2.34  | 1.77    | 17.5439 | 11.2281 | 0.48246 | 0.38788 | 6.0328 | 2.52  | 1.325 | 44.329 | 49.318 |
| 1.289  | 0.52  | 45.4578 |         |         |         |         |        |       |       |        |        |
| 4      | PP    | 0       | 52      | 12.6    | 0.7     | 283     | 3250   | 2910  | 89.5  | 0.491  | 1100   |
| 1210   | 1830  | 2310    | 3040    | 4140    | 26.57   | 7.05    | 87     | 96    | 186   | 0.46   | 1.38   |
| 3.33   | 1.32  | 1.95    | 18.018  | 8.2883  | 0.41441 | 0.33333 | 3.96   | 1.53  | 0.78  | 50.3   | 49.45  |
| 0.64   | 0.31  | 44.5607 |         |         |         |         |        |       |       |        |        |
| 5      | TM1   | 1       | 49      | 12.3    | 27      | 1775    | 3840   | 3200  | 83.3  | 0.12   | 1140   |
| 1120   | 2820  | 2260    | 3940    | 5080    | 22.4409 | 5.82    | 77     | 124   | 213   | 0.66   | 1.25   |
| 2.68   | 1.82  | 1.43    | 22.3881 | 14.7761 | 0.46642 | 0.528   | 3.447  | 2.198 | 1.018 | 41.07  | 48.5   |
| 1.201  | 0.452 | 69.3715 |         |         |         |         |        |       |       |        |        |
| 5      | TM2   | 1       | 54      | 10.9    | 50.1    | 8504    | 3880   | 3120  | 80.4  | 0.167  | 1180   |
| 1240   | 2760  | 2420    | 4000    | 5180    | 22.7799 | 5.2     | 86     | 127   | 244   | 0.74   | 1.27   |
| 2.77   | 2.1   | 1.5     | 21.6606 | 16.0289 | 0.45848 | 0.58268 | 3.6041 | 2.426 | 1.225 | 40.3   | 47.99  |
| 1.271  | 0.52  | 65.6921 |         |         |         |         |        |       |       |        |        |
| 5      | TM3   | 1       | 54      | 11.6    | 194     | 10429   | 3660   | 2850  | 78    | 0.21   | 1100   |
| 1070   | 2950  | 2170    | 4020    | 5120    | 21.4844 | 6.3     | 72     | 103   | 262   | 0.8    | 1.3    |
| 2.75   | 2.35  | 1.45    | 21.8182 | 17.4545 | 0.47273 | 0.61538 | 3.8187 | 2.899 | 1.34  | 39.39  | 48.83  |
| 1.369  | 0.67  | 66.6204 |         |         |         |         |        |       |       |        |        |
| 5      | PP    | 0       | 47      | 11.5    | 0.3     | 57      | 3730   | 2990  | 80.1  | 0.23   | 1210   |
| 1230   | 2770  | 2440    | 4000    | 5210    | 23.2246 | 5.4     | 75     | 118   | 191   | 0.51   | 1.2    |
| 2.79   | 1.25  | 1.59    | 21.5054 | 10.9677 | 0.43011 | 0.425   | 2.9412 | 1.475 | 0.786 | 38.17  | 48.82  |
| 0.6767 | 0.283 | 57.4227 |         |         |         |         |        |       |       |        |        |
| 6      | TM1   | 0       | 53      | 12.4    | 33      | 1364    | 3380   | 3080  | 91.3  | 0.213  | 1790   |
| 1580   | 2970  | 3370    | 4550    | 6340    | 28.2334 | 10.1    | 85     | 128   | 205   | 0.62   | 2.15   |
| 3.85   | 1.32  | 1.7     | 15.5844 | 9.6623  | 0.55844 | 0.28837 | 4.5774 | 1.722 | 1.019 | 43.24  | 48.329 |
| 1.096  | 0.522 | 47.1334 |         |         |         |         |        |       |       |        |        |
| 6      | TM2   | 0       | 58      | 11.8    | 57.6    | 8599    | 3460   | 3240  | 93.5  | 0.258  | 1650   |
| 1550   | 2650  | 3200    | 4200    | 5850    | 28.2051 | 8.99    | 80     | 98    | 233   | 0.65   | 2.16   |
| 3.86   | 1.64  | 1.7     | 15.544  | 10.1036 | 0.55959 | 0.30093 | 5.4498 | 2.055 | 1.24  | 41.82  | 49.271 |
| 1.125  | 0.582 | 43.3632 |         |         |         |         |        |       |       |        |        |
| 6      | TM3   | 0       | 61      | 11.1    | 107     | 9163    | 3350   | 3120  | 93.1  | 0.136  | 1140   |
| 1410   | 2910  | 2550    | 4320    | 5460    | 20.8791 | 12.3    | 87     | 120   | 249   | 0.73   | 2.2    |
| 3.78   | 2     | 1.58    | 15.873  | 11.5873 | 0.58201 | 0.33182 | 6.0274 | 2.41  | 1.291 | 45.2   | 48.62  |
| 1.292  | 0.613 | 46.5353 |         |         |         |         |        |       |       |        |        |
| 6      | PP    | 0       | 52      | 12.1    | 0.2     | 36      | 3190   | 3120  | 97.7  | 0.21   | 1780   |
| 1630   | 2900  | 3410    | 4530    | 6310    | 28.2092 | 10.3    | 84     | 116   | 182   | 0.55   | 1.98   |
| 3.77   | 1.05  | 1.79    | 15.9151 | 8.7533  | 0.5252  | 0.27778 | 3.78   | 1.54  | 0.92  | 47.86  | 48.72  |
| 0.59   | 0.33  | 48.0951 |         |         |         |         |        |       |       |        |        |
| 7      | TM1   | 0       | 70      | 12.1    | 26.5    | 2574    | 2890   | 3440  | 88.3  | 0.151  | 740    |
| 1340   | 2630  | 2080    | 3970    | 4710    | 15.7113 | 8.63    | 72     | 92    | 217   | 0.58   | 1.68   |
| 3.58   | 1.71  | 1.9     | 16.7598 | 9.7207  | 0.46927 | 0.34524 | 4.9531 | 1.727 | 0.92  | 58.32  | 48.22  |
| 0.985  | 0.497 | 44.7957 |         |         |         |         |        |       |       |        |        |
| 7      | TM2   | 0       | 76      | 11.8    | 44.6    | 6453    | 3820   | 3400  | 89.1  | 0.149  | 840    |
| 1350   | 2710  | 2190    | 4060    | 4900    | 17.1429 | 9.08    | 89     | 62    | 246   | 0.62   | 1.68   |
| 3.62   | 2     | 1.94    | 16.5746 | 10.2762 | 0.46409 | 0.36905 | 5.4194 | 2.35  | 1.175 | 52.11  | 48.48  |
| 1.11   | 0.506 | 41.7733 |         |         |         |         |        |       |       |        |        |
| 7      | TM3   | 0       | 88      | 11.3    | 187     | 9750    | 3470   | 3080  | 88.9  | 0.35   | 760    |
| 1160   | 3460  | 1920    | 4620    | 5380    | 14.1264 | 11.2    | 93     | 111   | 262   | 0.7    | 1.73   |
| 3.54   | 2.1   | 1.81    | 16.9492 | 11.8644 | 0.4887  | 0.40462 | 5.19   | 3.16  | 1.568 | 56.84  | 48.35  |
| 1.228  | 0.521 | 45.284  |         |         |         |         |        |       |       |        |        |
| 7      | PP    | 0       | 70      | 12.4    | 0.7     | 108     | 3800   | 3400  | 89.5  | 0.551  | 960    |
| 1310   | 2630  | 2270    | 3940    | 4900    | 19.5918 | 9.35    | 80     | 97    | 204   | 0.49   | 1.62   |
| 3.49   | 1.42  | 1.87    | 17.192  | 8.4241  | 0.46418 | 0.30247 | 4.6947 | 1.51  | 0.538 | 57.13  | 49.368 |
| 0.627  | 0.329 | 41.2945 |         |         |         |         |        |       |       |        |        |
| 8      | TM1   | 2       | 50      | 14.7    | 34      | 2055    | 3900   | 3600  | 92.3  | 0.227  | 1270   |
| 1600   | 1800  | 2870    | 3400    | 4670    | 27.1949 | 9.57    | 56     | 73    | 210   | 0.66   | 1.15   |
| 2.63   | 2.14  | 1.48    | 22.8137 | 15.057  | 0.43726 | 0.57391 | 3.7288 | 2.09  | 1.135 | 32.35  | 48.37  |
| 1.144  | 0.52  | 71.7002 |         |         |         |         |        |       |       |        |        |
| 8      | TM2   | 3       | 56      | 12.1    | 67.2    | 8238    | 4050   | 3640  | 89.9  | 0.267  | 1260   |
| 1590   | 2290  | 2850    | 3880    | 5140    | 24.5136 | 6.94    | 59     | 87    | 239   | 0.71   | 1.2    |
| 2.65   | 2.48  | 1.45    | 22.6415 | 16.0755 | 0.45283 | 0.59167 | 4.1915 | 2.316 | 1.235 | 33.7   | 47.93  |
| 1.258  | 0.61  | 67.2614 |         |         |         |         |        |       |       |        |        |
| 8      | TM3   | 2       | 61      | 12.3    | 157     | 13329   | 4320   | 3960  | 91.6  | 0.24   | 920    |
| 790    | 2710  | 1710    | 3500    | 4420    | 20.8145 | 7.15    | 93     | 83    | 255   | 0.76   | 1.27   |
| 2.62   | 2.86  | 1.35    | 22.9008 | 17.4046 | 0.48473 | 0.59843 | 4.7792 | 2.702 | 1.368 | 31.5   | 48.4   |
| 1.431  | 0.671 | 68.2533 |         |         |         |         |        |       |       |        |        |
| 8      | PP    | 0       | 52      | 15.5    | 1       | 91      | 3800   | 3530  | 92.9  | 0.278  | 1250   |
| 1580   | 1900  | 2830    | 3480    | 4730    | 26.4271 | 9.04    | 80     | 85    | 194   | 0.51   | 1.27   |
| 2.7    | 1.53  | 1.43    | 22.2222 | 11.3333 | 0.47037 | 0.40157 | 3.81   | 1.532 | 0.546 | 31.62  | 48.15  |
| 0.665  | 0.306 | 58.4192 |         |         |         |         |        |       |       |        |        |
| 9      | TM1   | 0       | 53      | 15      | 42      | 946     | 4100   | 3840  | 93.7  | 0.166  | 1430   |
| 1490   | 2580  | 2920    | 4070    | 5500    | 26      | 11.9    | 97     | 111   | 203   | 0.56   | 1.07   |
| 2.95   | 1.42  | 1.88    | 20.339  | 11.3898 | 0.36271 | 0.52336 | 2.7132 | 1.983 | 1.055 | 42.69  | 48.79  |
| 0.911  | 0.472 | 56.1075 |         |         |         |         |        |       |       |        |        |
| 9      | TM2   | 0       | 60      | 12.9    | 63      | 7497    | 3720   | 3480  | 93.6  | 0.191  | 1480   |
| 1360   | 2330  | 2840    | 3690    | 5170    | 28.6267 | 9.86    | 86     | 102   | 236   | 0.59   | 1.12   |
| 2.92   | 1.68  | 1.8     | 20.5479 | 12.1233 | 0.38356 | 0.52679 | 3.1892 | 2.079 | 1.146 | 37.44  | 48.94  |



|       |       |         |         |         |         |         |        |       |        |       |       |
|-------|-------|---------|---------|---------|---------|---------|--------|-------|--------|-------|-------|
| 14    | PP    | 0       | 63      | 13.3    | 0.1     | 37      | 3380   | 2960  | 87.7   | 0.493 | 1370  |
| 1120  | 2480  | 2490    | 3600    | 4970    | 27.5654 | 7.23    | 88     | 84    | 201    | 0.5   | 1.79  |
| 3.76  | 1     | 1.97    | 15.9574 | 7.9787  | 0.47606 | 0.27933 | 3.58   | 1.25  | 0.61   | 47.62 | 48.36 |
| 0.566 | 0.263 | 39.6951 |         |         |         |         |        |       |        |       |       |
| 15    | TM1   | 0       | 60      | 12.7    | 33.8    | 3001    | 3740   | 3400  | 90.9   | 0.259 | 1280  |
| 1520  | 2340  | 2800    | 3860    | 5140    | 24.9027 | 8.08    | 98     | 103   | 209    | 0.6   | 2.03  |
| 3.53  | 1.42  | 1.5     | 16.9972 | 10.1983 | 0.57507 | 0.29557 | 4.8043 | 1.89  | 0.95   | 56.79 | 49.13 |
| 0.93  | 0.445 | 48.7957 |         |         |         |         |        |       |        |       |       |
| 15    | TM2   | 0       | 66      | 10.9    | 80.7    | 5163    | 3710   | 3160  | 85.2   | 0.316 | 1400  |
| 1510  | 2720  | 2910    | 4230    | 5630    | 24.8668 | 7.98    | 89     | 114   | 243    | 0.64  | 1.99  |
| 3.52  | 1.83  | 1.53    | 17.0455 | 10.9091 | 0.56534 | 0.32161 | 5.6902 | 2.296 | 1.145  | 52.39 | 48.21 |
| 1.089 | 0.494 | 44.8934 |         |         |         |         |        |       |        |       |       |
| 15    | TM3   | 0       | 73.5    | 11.6    | 423     | 7384    | 3620   | 3120  | 86.2   | 0.206 | 920   |
| 790   | 2980  | 1710    | 3770    | 4690    | 19.6162 | 7.81    | 97     | 107   | 256    | 0.71  | 2.05  |
| 3.53  | 2.12  | 1.48    | 16.9972 | 12.068  | 0.58074 | 0.34634 | 6.1211 | 2.589 | 1.283  | 58.3  | 48.08 |
| 1.257 | 0.522 | 47.1406 |         |         |         |         |        |       |        |       |       |
| 15    | PP    | 0       | 61      | 12.3    | 0.3     | 33      | 3770   | 3280  | 87     | 0.278 | 1320  |
| 1510  | 2370  | 2830    | 3880    | 5200    | 25.3846 | 7.86    | 91     | 104   | 198    | 0.52  | 2.04  |
| 3.55  | 1.07  | 1.51    | 16.9014 | 8.7887  | 0.57465 | 0.2549  | 4.1977 | 1.51  | 0.76   | 57.65 | 48.07 |
| 0.63  | 0.33  | 44.3875 |         |         |         |         |        |       |        |       |       |
| 16    | TM1   | 0       | 62      | 12.3    | 35.2    | 1117    | 3250   | 2800  | 86.2   | 0.298 | 1160  |
| 1110  | 2490  | 2270    | 3600    | 4760    | 24.3697 | 8.59    | 74     | 136   | 208    | 0.57  | 1.76  |
| 3.6   | 1.53  | 1.84    | 16.6667 | 9.5     | 0.48889 | 0.32386 | 4.7242 | 2.05  | 1      | 46.1  | 48.01 |
| 0.92  | 0.45  | 45.6731 |         |         |         |         |        |       |        |       |       |
| 16    | TM2   | 0       | 67      | 11.2    | 66      | 7994    | 3500   | 3120  | 89.1   | 0.169 | 1280  |
| 1220  | 2580  | 2500    | 3800    | 5080    | 25.1969 | 8.63    | 72     | 100   | 243    | 0.61  | 1.78  |
| 3.59  | 1.75  | 1.81    | 16.7131 | 10.195  | 0.49582 | 0.3427  | 5.1066 | 2.17  | 1.126  | 43.38 | 48.69 |
| 1.012 | 0.49  | 41.9547 |         |         |         |         |        |       |        |       |       |
| 16    | TM3   | 0       | 71      | 10.9    | 158     | 10432   | 3280   | 2880  | 88     | 0.24  | 1020  |
| 1090  | 2830  | 2110    | 3920    | 4940    | 20.6478 | 9.341   | 56     | 93    | 259    | 0.7   | 1.8   |
| 3.62  | 2.06  | 1.82    | 16.5746 | 11.6022 | 0.49724 | 0.38889 | 5.2971 | 2.49  | 1.2409 | 47.25 | 48.39 |
| 1.266 | 0.52  | 44.7962 |         |         |         |         |        |       |        |       |       |
| 16    | PP    | 0       | 60      | 13.5    | 0.7     | 29      | 3530   | 2960  | 83.9   | 0.214 | 1390  |
| 1240  | 2470  | 2630    | 3710    | 5100    | 27.2549 | 9.09    | 59     | 67    | 197    | 0.5   | 1.79  |
| 3.53  | 1.2   | 1.74    | 16.9972 | 8.4986  | 0.50708 | 0.27933 | 4.296  | 1.78  | 0.87   | 44.78 | 48.26 |
| 0.6   | 0.29  | 43.14   |         |         |         |         |        |       |        |       |       |
| 17    | TM1   | 3       | 58      | 14.4    | 29      | 1885    | 3330   | 3160  | 94.9   | 0.158 | 1200  |
| 790   | 2910  | 1990    | 3700    | 4900    | 24.4898 | 8.17    | 52     | 97    | 214    | 0.67  | 1.86  |
| 3.85  | 1.83  | 1.99    | 15.5844 | 10.4416 | 0.48312 | 0.36022 | 5.0803 | 2.21  | 1.09   | 45.96 | 49.18 |
| 0.98  | 0.44  | 48.7923 |         |         |         |         |        |       |        |       |       |
| 17    | TM2   | 3       | 62      | 12      | 62      | 7026    | 3730   | 3280  | 87.9   | 0.126 | 1010  |
| 710   | 3090  | 1720    | 3800    | 4810    | 20.9979 | 7.14    | 75     | 95    | 246    | 0.7   | 1.8   |
| 3.83  | 2.25  | 2.03    | 15.6658 | 10.9661 | 0.46997 | 0.38889 | 5.7857 | 2.53  | 1.19   | 41.36 | 49    |
| 1.01  | 0.57  | 44.5775 |         |         |         |         |        |       |        |       |       |
| 17    | TM3   | 3       | 68      | 11.9    | 141     | 10881   | 3350   | 3000  | 89.6   | 0.484 | 1060  |
| 400   | 3390  | 1460    | 3790    | 4850    | 21.8557 | 8.17    | 77     | 88    | 259    | 0.78  | 1.88  |
| 3.86  | 2.78  | 1.98    | 15.544  | 12.1244 | 0.48705 | 0.41489 | 6.7005 | 2.78  | 1.27   | 44.28 | 48.46 |
| 1.18  | 0.61  | 46.8122 |         |         |         |         |        |       |        |       |       |
| 17    | PP    | 0       | 56      | 14      | 0.2     | 204     | 3700   | 3360  | 90.9   | 0.398 | 2560  |
| 930   | 2340  | 3490    | 3270    | 5830    | 43.9108 | 8.85    | 73     | 91    | 192    | 0.56  | 1.92  |
| 3.99  | 0.9   | 2.07    | 15.0376 | 8.4211  | 0.4812  | 0.29167 | 3.0857 | 1.52  | 0.757  | 43.27 | 48.18 |
| 0.66  | 0.3   | 43.8596 |         |         |         |         |        |       |        |       |       |
| 18    | TM1   | 3       | 57      | 11.1    | 35      | 657     | 3410   | 2860  | 83.8   | 0.356 | 1360  |
| 1000  | 2500  | 2360    | 3500    | 4860    | 27.9835 | 7.1     | 79     | 112   | 214    | 0.61  | 1.86  |
| 3.26  | 1.86  | 1.4     | 18.4049 | 11.227  | 0.57055 | 0.32796 | 5.6715 | 2.05  | 1.1    | 44.72 | 48.16 |
| 1.2   | 0.6   | 52.4626 |         |         |         |         |        |       |        |       |       |
| 18    | TM2   | 3       | 61      | 10.1    | 61      | 4386    | 3280   | 2850  | 86.8   | 0.289 | 1330  |
| 1010  | 2610  | 2340    | 3620    | 4950    | 26.8687 | 6.95    | 84     | 98    | 242    | 0.64  | 1.86  |
| 3.24  | 3     | 1.38    | 18.5185 | 11.8519 | 0.57407 | 0.34409 | 8.7188 | 2.31  | 1.23   | 48.31 | 48.36 |
| 1.142 | 0.551 | 48.9746 |         |         |         |         |        |       |        |       |       |
| 18    | TM3   | 1       | 65      | 11.4    | 304     | 7050    | 3420   | 3110  | 90.9   | 0.321 | 910   |
| 990   | 2650  | 1900    | 3640    | 4550    | 20      | 7.05    | 81     | 103   | 272    | 0.69  | 1.88  |
| 3.23  | 2.24  | 1.35    | 18.5759 | 12.8173 | 0.58204 | 0.36702 | 6.1032 | 2.43  | 1.37   | 40.26 | 48.42 |
| 1.46  | 0.73  | 47.1226 |         |         |         |         |        |       |        |       |       |
| 18    | PP    | 0       | 56      | 11.2    | 0.2     | 29      | 3300   | 2970  | 90     | 0.415 | 1390  |
| 1200  | 2450  | 2590    | 3650    | 5040    | 27.5794 | 7.21    | 83     | 91    | 194    | 0.52  | 1.87  |
| 3.3   | 1.05  | 1.43    | 18.1828 | 9.4545  | 0.56667 | 0.27807 | 3.776  | 1.62  | 0.9    | 47.52 | 49.11 |
| 0.66  | 0.32  | 48.7348 |         |         |         |         |        |       |        |       |       |
| 19    | TM1   | 4       | 59      | 13.7    | 28      | 2127    | 3690   | 3040  | 82.5   | 0.199 | 1400  |
| 1600  | 2300  | 3000    | 3900    | 5300    | 26.4151 | 10.1    | 78     | 86    | 209    | 0.63  | 1.52  |
| 3.44  | 1.22  | 1.92    | 17.4419 | 10.9884 | 0.44186 | 0.41447 | 2.9435 | 2.29  | 1.12   | 43.62 | 49.07 |
| 1.16  | 0.6   | 52.5759 |         |         |         |         |        |       |        |       |       |
| 19    | TM2   | 4       | 59      | 13      | 55      | 10370   | 3830   | 3200  | 83.6   | 0.149 | 1300  |
| 1500  | 2210  | 2800    | 3710    | 5010    | 25.9481 | 10.3    | 68     | 75    | 237    | 0.72  | 1.5   |
| 3.45  | 2.1   | 1.95    | 17.3913 | 12.5217 | 0.43478 | 0.48    | 4.375  | 2.63  | 1.24   | 49.51 | 49.13 |
| 1.24  | 0.66  | 52.8343 |         |         |         |         |        |       |        |       |       |
| 19    | TM3   | 3       | 67      | 12.7    | 287     | 15870   | 3710   | 3010  | 81.1   | 0.203 | 1010  |
| 1450  | 2450  | 2460    | 3900    | 4910    | 20.5703 | 9.87    | 75     | 84    | 262    | 0.73  | 1.54  |
| 3.4   | 2.2   | 1.86    | 17.6471 | 12.8824 | 0.45294 | 0.47403 | 4.6411 | 2.89  | 1.37   | 41.23 | 49.16 |
| 1.43  | 0.75  | 49.1693 |         |         |         |         |        |       |        |       |       |
| 19    | PP    | 0       | 56      | 13.8    | 0.4     | 161     | 3650   | 3170  | 86.8   | 0.215 | 1760  |
| 1720  | 2230  | 3480    | 3950    | 5710    | 30.8231 | 9.05    | 72     | 81    | 189    | 0.54  | 1.49  |
| 3.46  | 0.8   | 1.97    | 17.341  | 9.3642  | 0.43064 | 0.36242 | 2.2074 | 1.62  | 0.91   | 48.34 | 49.48 |
| 0.61  | 0.29  | 49.5458 |         |         |         |         |        |       |        |       |       |
| 20    | TM1   | 4       | 68      | 12.9    | 36      | 2628    | 3890   | 3520  | 90.4   | 0.347 | 1270  |
| 1200  | 3340  | 2470    | 4540    | 5810    | 21.8589 | 8.15    | 89     | 115   | 221    | 0.66  | 0.97  |

|       |       |         |         |         |         |         |        |      |      |       |       |
|-------|-------|---------|---------|---------|---------|---------|--------|------|------|-------|-------|
| 2.98  | 2.24  | 2.01    | 20.1342 | 13.2886 | 0.3255  | 0.68041 | 3.2921 | 2.39 | 1.18 | 44.21 | 48.18 |
| 1.11  | 0.59  | 60.1294 |         |         |         |         |        |      |      |       |       |
| 20    | TM2   | 3       | 72      | 11.4    | 61      | 6010    | 3780   | 3440 | 91   | 0.245 | 1100  |
| 1010  | 3560  | 2110    | 4570    | 5670    | 19.4004 | 7.64    | 83     | 104  | 257  | 0.68  | 0.97  |
| 2.98  | 2.86  | 2.01    | 20.1342 | 13.6913 | 0.3255  | 0.70103 | 4.0797 | 2.46 | 1.23 | 43.19 | 48.76 |
| 1.27  | 0.64  | 53.2734 |         |         |         |         |        |      |      |       |       |
| 20    | TM3   | 2       | 74      | 11.7    | 322     | 10320   | 3810   | 3390 | 88.9 | 0.167 | 1050  |
| 990   | 3710  | 2040    | 4700    | 5750    | 18.2609 | 8.25    | 91     | 109  | 271  | 0.75  | 0.99  |
| 2.96  | 3.1   | 1.97    | 20.2703 | 15.2027 | 0.33446 | 0.75758 | 4.092  | 2.77 | 1.38 | 42.15 | 48.25 |
| 1.41  | 0.76  | 56.0985 |         |         |         |         |        |      |      |       |       |
| 20    | PP    | 0       | 67      | 13.5    | 1       | 25      | 3770   | 3360 | 89.1 | 0.382 | 1280  |
| 1150  | 3400  | 2430    | 4550    | 5830    | 21.9554 | 8.36    | 87     | 113  | 205  | 0.56  | 1.06  |
| 3.17  | 1     | 2.11    | 18.9274 | 10.5994 | 0.33438 | 0.5283  | 1.8929 | 1.77 | 0.85 | 44.27 | 48.12 |
| 0.68  | 0.31  | 51.7042 |         |         |         |         |        |      |      |       |       |
| 21    | TM1   | 0       | 61      | 12.7    | 60.5    | 2465    | 2730   | 3360 | 90   | 0.127 | 1190  |
| 1490  | 2100  | 2680    | 3590    | 4780    | 24.8954 | 7.95    | 84     | 114  | 207  | 0.56  | 1.52  |
| 3.68  | 1.2   | 2.16    | 16.3043 | 9.1304  | 0.41304 | 0.36842 | 3.2571 | 1.75 | 0.96 | 46    | 49    |
| 0.88  | 0.44  | 44.1084 |         |         |         |         |        |      |      |       |       |
| 21    | TM2   | 0       | 66      | 11.2    | 150     | 4860    | 3680   | 3380 | 91.8 | 0.241 | 1070  |
| 1210  | 2720  | 2280    | 3930    | 5000    | 21.4    | 7.36    | 85     | 121  | 237  | 0.6   | 1.53  |
| 3.65  | 1.53  | 2.12    | 16.4384 | 9.863   | 0.41918 | 0.39216 | 3.9015 | 2.01 | 1.12 | 44    | 48    |
| 0.901 | 0.45  | 41.6161 |         |         |         |         |        |      |      |       |       |
| 21    | TM3   | 0       | 74      | 11.7    | 450     | 8980    | 3710   | 3380 | 91.1 | 0.134 | 970   |
| 1050  | 2850  | 2020    | 3900    | 4870    | 19.9179 | 6.85    | 91     | 102  | 251  | 0.69  | 1.54  |
| 3.65  | 2.1   | 2.11    | 16.4384 | 11.3425 | 0.42192 | 0.44805 | 4.687  | 2.19 | 1.23 | 45    | 48    |
| 1.08  | 0.503 | 45.1891 |         |         |         |         |        |      |      |       |       |
| 21    | PP    | 0       | 61      | 12.5    | 0.2     | 25      | 3650   | 3250 | 89   | 0.351 | 1250  |
| 1480  | 2310  | 2730    | 3690    | 4940    | 25.3036 | 6.94    | 89     | 107  | 191  | 0.52  | 1.43  |
| 3.58  | 0.85  | 2.15    | 16.7598 | 8.7151  | 0.39944 | 0.36364 | 2.3375 | 1.21 | 0.77 | 45    | 48.85 |
| 0.56  | 0.29  | 45.6287 |         |         |         |         |        |      |      |       |       |
| 22    | TM1   | 2       | 62      | 13      | 37.5    | 1864    | 3270   | 2720 | 83.2 | 0.29  | 1360  |
| 1250  | 2600  | 2610    | 3850    | 5210    | 26.1036 | 9.4     | 110    | 125  | 214  | 0.62  | 1.32  |
| 3.34  | 1.6   | 2.02    | 17.9641 | 11.1377 | 0.39521 | 0.4697  | 3.4065 | 1.99 | 0.93 | 49.21 | 48.36 |
| 1.09  | 0.52  | 52.0454 |         |         |         |         |        |      |      |       |       |
| 22    | TM2   | 2       | 67      | 12.7    | 65      | 5430    | 3160   | 2690 | 85.1 | 0.31  | 1290  |
| 1070  | 2780  | 2360    | 3850    | 5140    | 25.0973 | 8.68    | 103    | 127  | 243  | 0.67  | 1.34  |
| 3.32  | 2     | 1.98    | 18.0723 | 12.1084 | 0.40361 | 0.5     | 4      | 2.19 | 1.2  | 50.05 | 49.17 |
| 1.13  | 0.6   | 49.8289 |         |         |         |         |        |      |      |       |       |
| 22    | TM3   | 3       | 73      | 12.9    | 340     | 9890    | 3220   | 2970 | 92.2 | 0.168 | 1050  |
| 760   | 3520  | 1810    | 4280    | 5330    | 19.6998 | 8.7     | 115    | 123  | 256  | 0.72  | 1.34  |
| 3.32  | 2.8   | 1.98    | 18.0723 | 13.012  | 0.40361 | 0.53731 | 5.2111 | 2.71 | 1.36 | 53.2  | 48.14 |
| 1.32  | 0.66  | 50.8283 |         |         |         |         |        |      |      |       |       |
| 22    | PP    | 0       | 61      | 13.4    | 0.7     | 23      | 3110   | 2710 | 87.1 | 0.324 | 1410  |
| 1220  | 2580  | 2630    | 3800    | 5210    | 27.0633 | 9.16    | 98     | 115  | 189  | 0.52  | 1.43  |
| 3.46  | 1     | 2.03    | 17.341  | 9.0173  | 0.41329 | 0.36364 | 2.75   | 1.53 | 0.76 | 51.04 | 49.07 |
| 0.62  | 0.33  | 47.7108 |         |         |         |         |        |      |      |       |       |
| 23    | TM1   | 0       | 59      | 12.8    | 21.1    | 1351    | 3900   | 3400 | 87.2 | 0.235 | 1460  |
| 1370  | 2940  | 2830    | 4310    | 5770    | 25.3033 | 9.88    | 50     | 99   | 221  | 0.59  | 1.1   |
| 2.58  | 1.2   | 1.48    | 23.2558 | 13.7209 | 0.42636 | 0.53636 | 2.2373 | 1.89 | 1    | 43    | 48.25 |
| 1     | 0.48  | 62.0857 |         |         |         |         |        |      |      |       |       |
| 23    | TM2   | 0       | 67      | 11.7    | 65      | 6840    | 3910   | 3240 | 82.8 | 0.239 | 1280  |
| 1120  | 2990  | 2400    | 4110    | 5390    | 23.7477 | 11.3    | 60     | 116  | 248  | 0.63  | 1.17  |
| 2.52  | 1.62  | 1.35    | 23.8095 | 15      | 0.46429 | 0.53846 | 3.0086 | 2.21 | 1.12 | 41    | 48.14 |
| 1.1   | 0.505 | 60.4839 |         |         |         |         |        |      |      |       |       |
| 23    | TM3   | 0       | 69      | 11.1    | 286     | 9890    | 3870   | 3290 | 85   | 0.205 | 1170  |
| 1010  | 3210  | 3180    | 4220    | 5390    | 21.7069 | 10.7    | 65     | 107  | 259  | 0.73  | 1.18  |
| 2.54  | 2     | 1.36    | 23.622  | 17.2441 | 0.46457 | 0.61864 | 3.2329 | 2.47 | 1.24 | 44    | 48    |
| 1.36  | 0.52  | 66.5795 |         |         |         |         |        |      |      |       |       |
| 23    | PP    | 0       | 60      | 11.9    | 1.1     | 74      | 3920   | 3300 | 84.3 | 0.31  | 680   |
| 1350  | 2870  | 2030    | 4220    | 4900    | 13.8776 | 9.9     | 62     | 101  | 194  | 0.55  | 1.02  |
| 2.5   | 1     | 1.48    | 24      | 13.2    | 0.408   | 0.53922 | 1.8545 | 1.53 | 0.8  | 42    | 49    |
| 0.68  | 0.34  | 68.0412 |         |         |         |         |        |      |      |       |       |

RECEIVED  
 MEDICINA