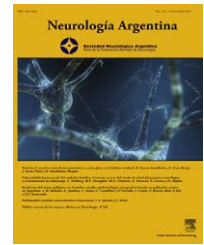


Neurología Argentina

www.elsevier.es/neurolarg



Revisión

Alteraciones del control respiratorio y de la unidad motora respiratoria

Martín A. Nogués^{a,*} y Eduardo Benarroch^b

^a Departamento de Neurología, Instituto de Investigaciones Neurológicas Raúl Carrea (FLENI), Buenos Aires, Argentina

^b Departamento de Neurología, Mayo Clinic, Rochester, EE.UU

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 20 de septiembre de 2010

Aceptado el 26 de diciembre de 2010

On-line el 10 de agosto de 2011

Palabras clave:

Sistema respiratorio

Motoneuronas

Control de la ventilación

Keywords:

Respiratory system

Motor neurons

Control of ventilation

Revisión

R E S U M E N

El grupo respiratorio ventral incluye el complejo de pre-Botzinger, que contiene neuronas fundamentales para la ritmogénesis respiratoria. La red de neuronas respiratorias del tronco cerebral recibe *inputs* de los quimiorreceptores centrales y periféricos, de los niveles de anhídrido carbónico y oxígeno sanguíneos y de estructuras cerebrales que controlan la respiración. La manifestación más importante de la alteración de esta red son las apneas de sueño, que son una alteración del ritmo respiratorio que frecuentemente se asocian con trastornos del control vasomotor simpático y cardiovagal. Las enfermedades neuromusculares son aquellas en las que la insuficiencia respiratoria es más frecuente. Por otra parte son más raras las alteraciones del control cardiorespiratorio; estas pueden ser debidas a un ACV de tronco, compresión del mismo por tumores, siringobulbia, malformación de Chiari, lesiones de la médula cervical alta y atrofia multisistémica.

© 2010 Sociedad Neurológica Argentina. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Respiratory control disorders and respiratory motor unit

A B S T R A C T

The ventral respiratory group includes pre-Bötzingen complex, which contains neurons critical for respiratory ritmogénesis. The network of brain stem respiratory neurons receive inputs of central and peripheral chemoreceptors, the levels of carbon dioxide and oxygen blood and brain structures that control breathing. The most important alteration of this network include sleep apnea, a breathing rhythm disorder that is frequently associated with disturbances of cardiovagal and sympathetic vasomotor control. Neuromuscular diseases are those in respiratory failure is more common. On the other hand are more rare disorders cardiorespiratory control. These may be due to a stroke of trunk, compression of the tumors, siringobulbia, Chiari malformation, cervical spinal injury high, and atrophy multistémica.

© 2010 Sociedad Neurológica Argentina. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: mnogues@fleni.org.ar (M.A. Nogués).

Introducción

El ritmo respiratorio es generado por la acción coordinada de neuronas inspiratorias, post-inspiratorias y espiratorias, que forman parte de una red central generadora del ritmo respiratorio¹⁻³. La generación y el mantenimiento del ritmo respiratorio normal requiere de un *drive* tónico mínimo, que mantiene la excitabilidad de las neuronas respiratorias. Este *drive* puede aumentar a través de la activación de los sistemas de alerta, o a través de los quimiorreceptores centrales o periféricos sensibles a los cambios de PaO₂, PaCO₂ o ambos, como así también de las aferencias de los mecanorreceptores respiratorios. La actividad coordinada de las neuronas respiratorias es importante para la respiración y ventilación, pero también para la vocalización, la deglución, la tos y el vómito.

La disfunción respiratoria, aunque es una manifestación precoz inusual en las enfermedades neurológicas, puede ocurrir en algunas enfermedades estructurales y degenerativas, tanto del sistema nervioso central como periférico, o aun en las encefalopatías metabólicas. Lesiones neurológicas pueden afectar diferentes componentes del sistema del control respiratorio: receptores sensoriales, vías aferentes, interneuronas de tronco y promotoras, vías motoras descendentes, neuronas motoras, nervios motores, unión neuromuscular o músculos respiratorios.

En muchos casos estas lesiones dan lugar a una disfunción no sólo respiratoria, sino también del control cardiovascular. Este hecho enfatiza la interacción que hay entre el control respiratorio, cardiovagal y simpático, todos ellos integrando la llamada red cardiorrespiratoria central^{3,4}.

El objetivo de este artículo es revisar brevemente las principales características de la red central respiratoria involucrada en el control automático de la respiración, así como las afecciones asociadas con un compromiso del control central de la respiración y exponer una síntesis de las enfermedades neuromusculares que llevan a la insuficiencia respiratoria.

Se han publicado diversos trabajos discutiendo este tema en profundidad⁵⁻⁸.

Fisiología y fisiopatología del control de la respiración

Control respiratorio en estructuras del tronco cerebral

Grupos respiratorios del tronco cerebral

La respiración en mamíferos depende de una red neural localizada en la parte inferior del tronco cerebral encargada de controlar el ritmo respiratorio. Esta red comprende tres grupos de neuronas interconectadas entre sí: el grupo respiratorio pontino, el grupo respiratorio dorsal y los grupos respiratorios ventrales (VRG)^{3,4} (fig. 1).

El grupo respiratorio pontino incluye el complejo parabraquial/Kölliker-Fuse, localizado en la protuberancia en su región rostral, dorsolateral, que se corresponde con el centro «neumotáxico» descrito en animales experimentales y que tiene varias funciones de control de la respiración, incluyendo el *timing* de fase respiratoria y reflejos integrados iniciados por mecanorreceptores pulmonares.

Otro componente es el núcleo parabraquial, que transmite la actividad de las neuronas respiratorias bulbares a la amígdala, el hipotálamo y otras estructuras suprapontinas.

El grupo respiratorio dorsal, localizado en el núcleo del fascículo solitario (NTS), es la primera estación de relevo de los aferentes de los quimiorreceptores y mecanorreceptores periféricos⁴ (fig. 2). El NTS también recibe aferencias de barorreceptores, receptores cardiacos, barorreceptores arteriales, y por lo tanto constituye la primera estación de procesamiento e integración para varios reflejos respiratorios y cardiovasculares.

El VRG consiste en columnas bilaterales longitudinales de neuronas localizadas en el bulbo ventrolateral y que se extienden desde el nivel C1 de la médula cervical hasta por debajo del núcleo del facial. La porción más rostral del VRG incluye el complejo Bötzing, que contiene neuronas espiratorias que inhiben a las neuronas inspiratorias, al VRG y a la médula espinal. El complejo pre-Bötzing consiste de neuronas propio bulbares, que desempeñan un rol crítico en la generación del ritmo respiratorio^{1,3}. Estas neuronas se identifican por la presencia de receptores de neuroquinina-1 (NK-1R) para la sustancia P⁹. Inmediatamente caudal al complejo pre-Bötzing se encuentra el VRG rostral, localizado en posición ventral al núcleo ambiguo y que contiene neuronas bulboespinales inspiratorias. La porción más caudal del VRG corresponde al núcleo retroambiguo, que se extiende desde el *obex* hasta el nivel C1 de la médula espinal y que contiene neuronas espiratorias bulboespinales que proyectan a motoneuronas intercostales y abdominales.

Efecto de los quimiorreceptores sobre la red respiratoria y control de la respiración

El control automático de la respiración depende en parte del *feedback* químico que producen los niveles sanguíneos de CO₂ y O₂. Los quimiorreceptores carotídeos, que detectan O₂, proveen una excitación tónica a las neuronas respiratorias del tronco cerebral a través del NTS y son activados por la hipoxia.

Los quimiorreceptores centrales, localizados fundamentalmente en la superficie ventrolateral del bulbo^{2,4}, son muy sensibles a los cambios de la CO₂ local. Pequeños incrementos de PCO₂ aumentan de forma significativa la respiración, y viceversa. Los quimiorreceptores centrales proveen una estimulación tónica a la red neuronal respiratoria, y un *feedback* en los niveles sanguíneos de CO₂, y por lo tanto una adaptación de la ventilación a las necesidades metabólicas. Estudios experimentales indican que las neuronas glutamatergicas localizadas inmediatamente debajo de la superficie ventral del bulbo responden no sólo a la hipercapnia, sino también a la hipoxia, proveyendo abundante *input* al complejo preBötzing¹⁰. Las neuronas serotoninérgicas del núcleo del rafe caudal también son muy quimiosensitivas¹¹, proyectándose a las motoneuronas medulares, motoneuronas del bulbo que controlan las vías respiratorias superiores y a las motoneuronas espinales respiratorias. Ellas han sido implicadas en el mecanismo de plasticidad respiratoria⁴. Estudios de resonancia magnética funcional¹² sugieren que el núcleo arcuato, localizado en la superficie ventral del bulbo que contiene neuronas glutamatergicas y serotoninérgicas pueden constituir el homólogo al área ventromedial sensible al CO₂ descrita en animales experimentales¹³.

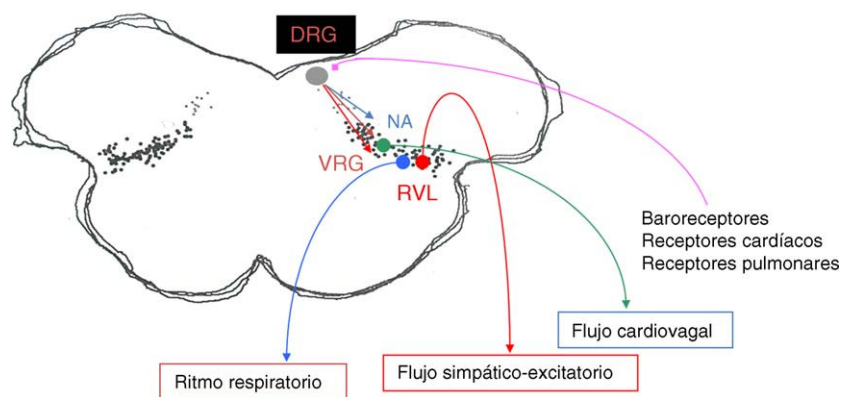


Figura 1 – Diagrama de las principales áreas de la red cardiorrespiratoria del bulbo involucradas en la ritmogénesis respiratoria. DRG: grupo respiratorio dorsal; NA: núcleo ambiguo; RVL: región ventrolateral del bulbo; VRG: grupo respiratorio ventral. El área punteada del diagrama indica la «región intermedia» en lo que se integran los reflejos cardiovasculares y respiratorios.

Más aún, estudios recientes sugieren que las áreas que contienen neuronas quimiosensitivas pueden tener una distribución más amplia, incluyendo no sólo la superficie bulbar ventral, sino también el VRG, el NTS, el núcleo del rafe caudal, el *locus ceruleus* y el núcleo fastigio. La significación funcional de esta redundancia no es fácil de explicar¹¹.

Control cerebral de la respiración

Las estructuras suprapontinas que incluyen la corteza cerebral, el hipotálamo, la amígdala y la sustancia periaqueductal del mesencéfalo desempeñan un rol importante en el control

respiratorio normal durante el lenguaje, la locomoción y la respuesta al estrés, incluyendo la reacción de defensa, como se ha demostrado en estudios experimentales¹⁴. La tomografía por emisión de positrones (PET) y la resonancia magnética funcional han mostrado activación de las áreas motoras suplementaria, primaria motora y promotora durante periodos de aumento de la fuerza respiratoria¹⁵. Por otra parte, las neuronas del hipotálamo caudal tienen una influencia excitatoria sobre el *drive* respiratorio basal, son sensibles a la hipoxia y a la hipercalemia y pueden ser activadas durante la marcha¹⁴. La sustancia gris periacueductal recibe *inputs* del hipotálamo y de la amígdala, y se proyecta a los grupos respiratorios pontinos y bulbares. Estas proyecciones pueden ser importantes para

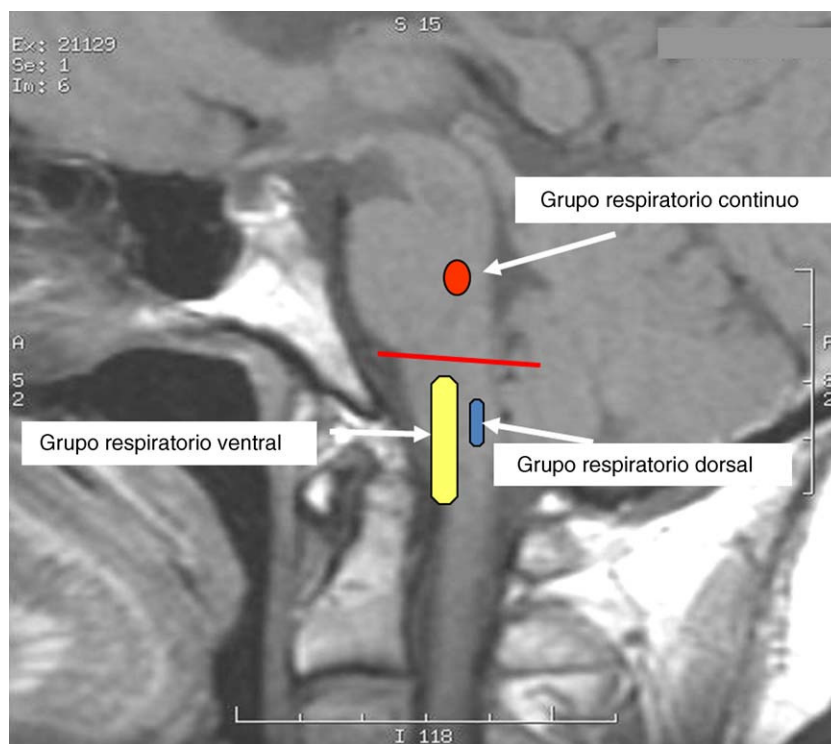


Figura 2 – Esquema de la región media del bulbo. Principales estructuras de la red cardiorrespiratoria y sus aferentes.

el control respiratorio durante la vocalización, las respuestas emocionales y de defensa.

Vías descendentes de control de las motoneuronas respiratorias

Los axones que controlan la respiración se proyectan desde los núcleos VRG, NTS, parabraqueal/Kölliker-Fuse, descendiendo a lo largo de la sustancia blanca anterolateral de la médula espinal hacia las neuronas frénicas intercostales y de los músculos abdominales. Las vías automáticas descendentes probablemente se ubican en la formación reticular paramediana del bulbo y del tegmento pontino, y tienen una ubicación lateral en la médula espinal cervical, próximas al haz espinotalámico, mientras que las vías descendentes de control voluntario se asocian con los haces corticoespinales en el tronco cerebral y en la médula espinal cervical alta.

Manifestaciones clínicas de la afectación del control automático de la ventilación

Varias enfermedades del sistema nervioso central pueden afectar de forma selectiva e importante núcleos y vías involucrados en el control respiratorio (tabla 1). Ellos incluyen

Tabla 1 – Enfermedades neurológicas que comprometen la red neuronal cardiorrespiratoria y efectores

Aferentes sensitivos
 Neuropatía diabética
 GBS
 Porfiria
 Malformación de Chiari
 Impresión basilar
 Agregados neuronales en el tronco cerebral
 ACV
 Esclerosis múltiple
 Atrofia multisistémica
 Siringobulbia
 Loop arterial
 Poliomiélitis
 Encefalitis⁴⁰
 Motoneuronas espinales y vías descendentes motoras
 Cordotomía
 Esclerosis múltiple
 Trauma
 Siringomielia
 Enfermedad de motoneurona
 Eferentes motores
 Polineuropatía del paciente crítico
 Neuropatía motora multifocal
 Neuralgia amiotrófica
 Síndrome de POEMS
 Transmisión neuromuscular
 Botulismo
 Miastenia gravis
 Síndrome de Lambert-Eaton
 Drogas
 Músculo
 Distrofia miotónica
 Deficiencia de maltasa ácida
 Distrofia muscular de Duchenne
 Polimiositis

Tabla 2 – Alteraciones respiratorias en lesiones bulbares

ACV de tronco	Respiración periódica
Atrofia multisistémica	Respiración «fija» Disminución de sensibilidad al CO ₂ Apneas centrales Apneas obstructivas Ronquido estridor Respiración «olvidada» Apneas centrales Apneas obstructivas
Esclerosis múltiple	Debilidad de músculos respiratorios Parálisis de cuerda vocal Respiración apneústica Respiración fija Apneas centrales Hiperventilación paroxística
Siringobulbia	Debilidad músculos respiratorios Parálisis de cuerda vocal Respiración periódica Respiración «olvidada» Apneas centrales Apneas obstructivas
Malformación de Chiari	Parálisis diafragmática Parálisis de cuerda vocal Reducción de sensibilidad al O ₂ y CO ₂ Respiración irregular Apneas centrales Apneas obstructivas
Tumores	Respiración periódica Respiración atáxica Apneas centrales Apneas obstructivas
Polio bulbar	Respiración periódica Apneas centrales

CSA: apneas de sueño centrales; OSA: apneas de sueño obstructivas; respiración apneústica: inspiración prolongada, profunda, con incapacidad para espirar, de segundos de duración; respiración fija: incapacidad de iniciar cualquier tipo de movimiento respiratorio volitivo; respiración «olvidada»: apneas prolongadas durante la vigilia; respiración periódica: inspiraciones irregulares seguidas de periodos de apnea.

afecciones agudas y subagudas, como el ACV o la esclerosis múltiple (MS), o trastornos crónicos, como la atrofia multisistémica (MSA) o la siringobulbia. Cuanto más aguda es la lesión, mayor es la probabilidad de desarrollar síntomas de insuficiencia respiratoria. Por el contrario, en los trastornos crónicos los síntomas son menos marcados y los pacientes pueden tolerar alteraciones aun sin contar con apoyo respiratorio.

Las lesiones que afectan al grupo respiratorio pontino, NTS, VRG o a los quimiorreceptores centrales se pueden manifestar con hipoventilación alveolar central (síndrome de Ondine), un ritmo respiratorio anormal o ambos (tabla 2). El síndrome de hipoventilación alveolar central incluye cefaleas matutinas repetidas, disrupción del sueño nocturno, cansancio diario y somnolencia. Otro síntoma puede ser la cianosis, un patrón irregular de la respiración durante el sueño o la vigilia o la ausencia de disnea durante el ejercicio. El diagnóstico se confirma demostrando una respuesta ventilatoria anormal a la hipercapnia provocada, con una respuesta normal o casi normal a la hipoxia en ausencia de infección,

enfermedad cardíaca, pulmonar o neuromuscular. La polisomnografía con monitorización de gases sanguíneos demuestra de forma característica hipercapnia y apneas centrales, más prevalentes durante el sueño no lento (no-REM), y menos aún en el REM o la vigilia.

Posiblemente la alteración clínica más común de la alteración del control respiratorio es la interrupción temporaria central del drive respiratorio que puede seguir a una convulsión generalizada¹⁶. Tanto las convulsiones generalizadas como las parciales complejas pueden asociarse a cambios en la respiración y el ritmo cardíaco. De particular importancia es la bradicardia mediada por el vago durante la apnea que sigue a una convulsión, constituyendo un reflejo cardiorrespiratorio que puede aumentar el riesgo de paro cardíaco en una situación en la que la respiración del paciente está deprimida¹⁷. Puede haber bradiarritmias potenciadas por reflejos cardiorrespiratorios disparadas por apneas, hipoxia o ambas. Esto puede ser un importante mecanismo de muerte inesperada súbita en la epilepsia, y suele ser más común en pacientes jóvenes, quienes normalmente tienen un tono vagal incrementado.

Trastornos centrales que afectan la ventilación

Varias enfermedades focales estructurales y neurodegenerativas que afectan el tronco cerebral se pueden manifestar con un deficiente control de la ventilación¹⁸ (tabla 2). Estas alteraciones frecuentemente se asocian con un defectuoso control cardiovascular, enfatizando la interacción que hay entre las redes de control respiratorio, cardiovagal y simpático vasomotor.

Lesiones estructurales

ACV

Los infartos bulbares bilaterales dan lugar a la destrucción de las pirámides y de las vías corticoespinales, afectando la respiración voluntaria pero no la automática. Por el contrario, aquellas que afectan al tegmento bulbar producen fallos de la respiración automática, una defectuosa respuesta ventilatoria al CO₂ y apneas de sueño, respetando la respiración voluntaria durante la vigilia¹⁹ (fig. 3). Aun las lesiones unilaterales del segmento bulbar ventrolateral, que comprometen el NTS, VRG o sus conexiones, pueden producir una defectuosa respiración automática y apneas de sueño, ocasionalmente pueden afectar la respiración voluntaria, incluso cuando se respete la forma completa de los haces corticoespinales²⁰. Las lesiones unilaterales del bulbo lateral, incluyendo el VRG, como ocurre en el síndrome de Wallenberg, dan lugar a un aplastamiento de las respuestas ventilatorias de CO₂²¹; los infartos laterales del bulbo también pueden dar lugar a un síndrome de apneas de sueño, particularmente cuando hay otros factores predisponentes, como una úvula grande o desviación del tabique nasal. Otra alteración de la respiración que frecuentemente se observa en el ACV isquémico que compromete el tronco cerebral es la respiración del Cheyne-Stokes, de forma característica acompañando a los infartos bilaterales de los hemisferios cerebrales²².

Por otra parte, la alteración de la función respiratoria parecería que puede incrementar el riesgo de daño isquémico al cerebro, por ejemplo las lesiones isquémicas de sustancia blanca y los infartos lacunares en pacientes de edad avanzada podrían ocurrir en relación con una disfunción respiratoria²³.

Enfermedades desmielinizantes

Las MS y la enfermedad de Devic o neuromielitis óptica pueden producir una insuficiencia respiratoria, en general en presencia de lesiones grandes que comprometen la médula cervical o el bulbo. Una mielitis transversa a nivel cervical alto puede dar lugar a una «respiración automática» con pérdida de la capacidad de iniciar movimientos respiratorios voluntarios debido a un compromiso bilateral de los haces corticoespinales²⁴. Por el contrario, la desmielinización de la región ventrolateral de la médula espinal cervical puede dar lugar a una pérdida de la respiración automática²⁵. Asimismo, las lesiones de la región dorsolateral del bulbo producen alteración de la respiración automática, asociadas a trastornos deglutorios y de la tos, por lo tanto con un aumento del riesgo de neumonía aspirativa. Las lesiones de la región dorsolateral de la protuberancia pueden dar lugar a una respiración apneústica, y las del mesencéfalo a una hiperventilación paroxística central. En los estadios terminales de la MS es frecuente la neumonía aspirativa debida al compromiso bulbar^{26,27}.

Siringomielia y siringobulbia

Las alteraciones respiratorias en la siringomielia se deben en general a debilidad muscular por daño de las neuronas motoras espinales causadas por la cavidad. Más raramente, hay compresión de las vías espinales en la médula espinal, ya sea descendentes o ascendentes, por la cavidad o la malformación de Chiari I, dando lugar a apneas de sueño centrales²⁸. En la siringobulbia las hendiduras tienen una tendencia a localizarse en la región dorsolateral del bulbo caudal, extendiéndose en dirección ventrolateral desde el piso del IV ventrículo. Los núcleos ambiguo y del fascículo solitario se afectan frecuentemente, dando lugar a disfagia y disfonía, alteraciones cardiovasculares y respiratorias. Estas lesiones afectan neuronas del DRG, VRG o ambos, y sus interconexiones a nivel de la formación reticular intermedia del bulbo (fig. 2). El compromiso del núcleo ambiguo puede explicar también la frecuente presencia de apneas obstructivas²⁹.

La malformación de Chiari también puede acompañarse de apneas en la infancia³⁰ y apneas obstructivas, a veces acompañadas de severos cambios de la presión arterial^{31,32}.

Traumatismos medulares

Las lesiones medulares superiores a C5 van a causar insuficiencia respiratoria inmediata debido a la interrupción de las fibras bulboespinales. Inclusive lesiones medulares más bajas, a nivel C6 o C7, pueden, a pesar de haber una función diafragmática conservada, comprometer la respiración debido al compromiso de músculos accesorios e intercostales.

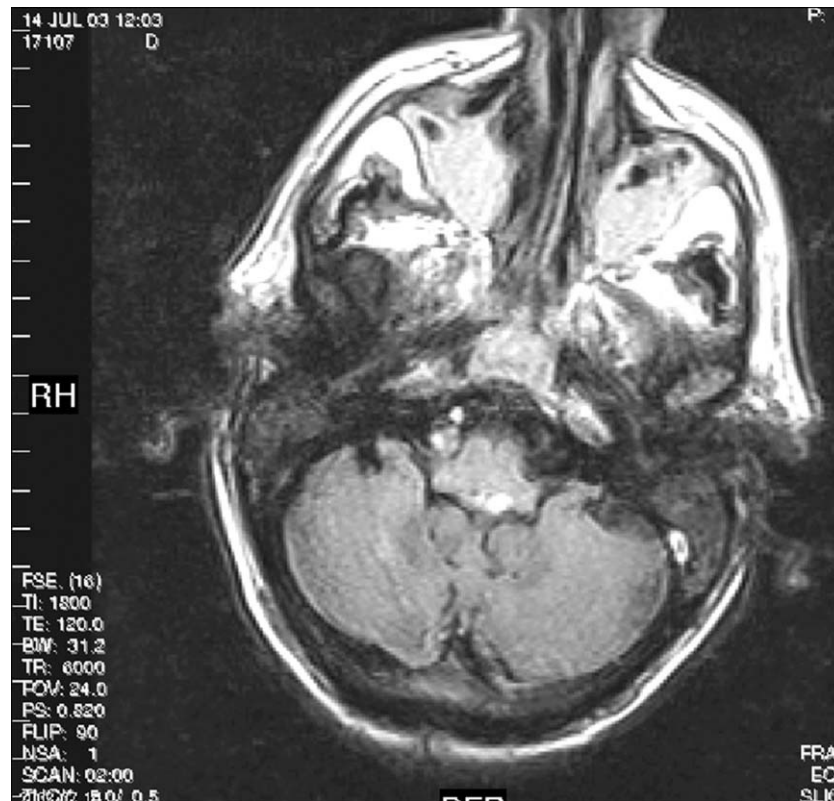


Figura 3 – Resonancia magnética de un paciente de 70 años de edad que sufre una pérdida súbita de conciencia, seguida de apneas centrales y paro respiratorio. El flair muestra la presencia de un hematoma en la región dorsal del bulbo.

Otras lesiones que afectan la respiración automática

Los tumores de tronco, como el ganglioglioma, el meduloblastoma³³, la metástasis medular³⁴, el astrocitoma y el linfoma pueden producir hiperventilación neurogénica central³⁵. Las manifestaciones respiratorias pueden ser el síntoma de presentación del tumor y pueden solucionarse después de su resección³⁶ (fig. 4). La alteración de la respiración puede ser la manifestación inicial de la esclerosis tuberosa³⁷ y puede complicar el síndrome de Möbius³⁸.

También las alteraciones de la respiración son típicas de la enfermedad de Leigh y consisten en hiperventilación periódica, apneas y respiración irregular, incluyendo muerte debida a insuficiencia respiratoria³⁹⁻⁴⁰.

Trastornos neurodegenerativos

Atrofia multisistémica

La MSA puede manifestarse con una amplia variedad de trastornos respiratorios, incluyendo estridor laríngeo, OSA, hipoventilación nocturna, apneas centrales y disritmia respiratoria⁴¹⁻⁴⁷.

Si no se tratan estas alteraciones pueden dar lugar a muerte súbita durante el sueño. El estridor laríngeo se debería a parálisis de los músculos abductores, o actividad tónica sostenida de los aductores de las cuerdas vocales⁴⁸⁻⁵².

Las apneas centrales en general son manifestaciones tardías de la enfermedad⁵³.

La hipoventilación alveolar y las apneas centrales pueden ser una manifestación de un compromiso ventilatorio quimiosensitivo^{54,55}.

La hipoventilación alveolar central y las alteraciones del ritmo respiratorio seguramente reflejan compromiso de las áreas quimiosensitivas y los generadores del ritmo respiratorio, principalmente neuronas glutamatérgicas y serotoninérgicas en la región ventrolateral del bulbo⁵⁶ y en el complejo pre-Botzinger⁴¹.

Enfermedad de Parkinson

Las alteraciones respiratorias son comunes en la enfermedad de Parkinson avanzado, y la neumonía aspirativa es una causa frecuente de muerte^{57,58}. Puede ocurrir un estridor laríngeo nocturno en enfermedad de Parkinson, aunque es más raro que en la atrofia multisistémica, y en general se asocia a disfagia severa.

Parkinsonismo, depresión, pérdida de peso e hipoventilación central (síndrome de Perry)

El síndrome de Perry es un trastorno autosómico dominante con hipoventilación alveolar central como la manifestación más importante⁵⁹⁻⁶².

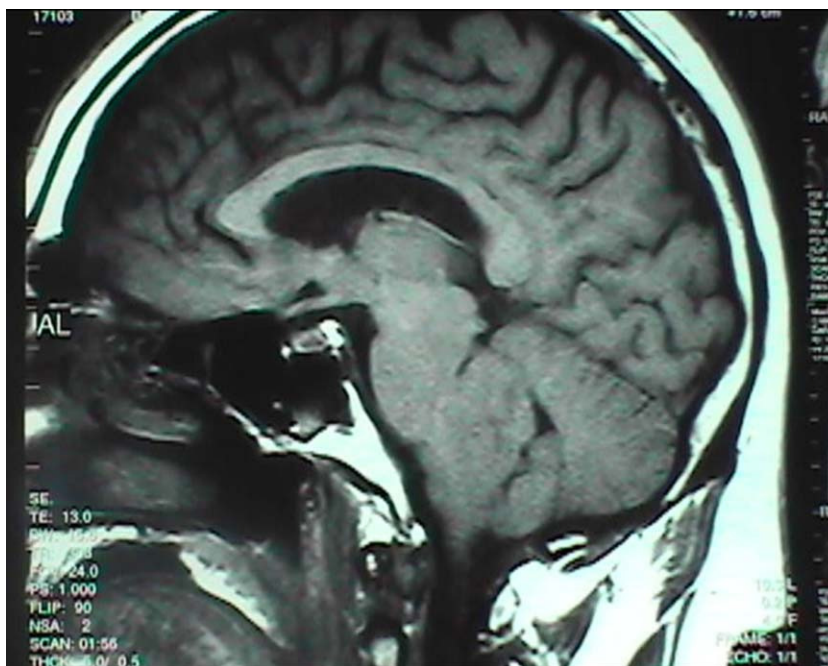


Figura 4 – Resonancia magnética de un hombre de 65 años de edad con diplopía e inestabilidad de la marcha de un año de evolución. Horas después de la resección del tumor del IV ventrículo (ependimoma) el paciente presenta una respiración irregular, apneas centrales y paro respiratorio. El paciente tiene una buena recuperación después de ser tratado con asistencia respiratoria mecánica durante un par de semanas.

Trastornos del desarrollo

Síndrome de muerte súbita del recién nacido

Hay evidencia neuropatológica de compromiso de la red neuronal serotoninérgica bulbar en el síndrome de muerte súbita. Estas alteraciones son más comunes en varones⁶³.

Síndrome de hipoventilación central congénita

El síndrome de hipoventilación central congénita se manifiesta en el recién nacido con hipoventilación alveolar con alteración a las repuestas a la hipoxia y a la hipercapnia⁶⁴. Se puede asociar a la enfermedad de Hirschsprung y a los tumores de la cresta neural, tales como el neuroblastoma.

Disautonomía familiar

La disautonomía familiar (síndrome de Riley-Day o neuropatía hereditaria sensitiva-autosómica tipo III) tiene como síntomas fundamentales o cardinales la alacrima, ausencia de papilas fungiformes en la lengua, disminución de reflejos osteotendinosos y un test de histamina anormal⁶⁵. Estos hallazgos, en un individuo de origen judío asquenazí, es suficiente para hacer el diagnóstico. Hay tres factores potenciales que pueden afectar la función respiratoria y contribuir a un aumento de la morbilidad y mortalidad en individuos con disautonomía familiar:

1. Enfermedad pulmonar crónica debida a aspiraciones recurrentes.
2. Enfermedad pulmonar restrictiva por la escoliosis y la debilidad muscular.
3. Disfunción quimiosensitiva con alteración de la respuesta a la hipoxia y a la hipocapnia.

Los pacientes no pueden adaptarse a situaciones de hipoxia o hipocapnia, aumentando el volumen minuto, y esto se manifiesta en altas alturas, en viajes en avión o durante una neumonía intercurrente⁶⁶. Lo mismo ocurre con la natación, debajo del agua. Estos hechos y situaciones dan lugar a saturación de oxígeno y acidosis respiratoria y pueden llevar a una hipotensión y bradicardia severa; pueden resultar en síncope e inclusive en paro respiratorio⁶⁶.

Conclusiones

Las alteraciones respiratorias tienen un gran impacto en la calidad de vida de muchos enfermos neurológicos. El diagnóstico de disfunción respiratoria resultante de enfermedades neurológicas requiere de un alto nivel de sospecha clínica y de la aplicación de pruebas específicas, dado que la falta de movilidad en muchas enfermedades neurológicas a menudo oscurece los síntomas usuales.

El estudio de la respiración automática se justifica en pacientes con lesiones que pueden afectar la red de control respiratorio bulbar y pontino. Las alteraciones respiratorias descritas pueden tener un efecto deletéreo en la

enfermedad neurológica. Por ejemplo, en pacientes con un accidente cerebrovascular de tronco la hipoxemia resultante de la alteración de la respiración automática y la alteración asociada de la reactividad cerebrovascular a la hipercapnia pueden contribuir a la extensión del daño isquémico. Asimismo, en la siringobulbia un aumento en la presión intracraneana, que ocurre episódicamente durante las apneas obstructivas, puede contribuir a cambios hidrodinámicos que favorezcan el crecimiento de la cavidad.

El *gold standard* para el estudio de las alteraciones respiratorias asociadas al sueño es la polisomnografía. La respiración automática puede ser evaluada a través de la respuesta ventilatoria al CO₂ y a la hipoxia provocada. Asimismo, las presiones bucales al 0,1 segundos después del comienzo de la inspiración (P_{0,1}), durante el *rebreathing* de CO₂, pueden ser de gran utilidad.

El tratamiento con sistemas de presión positiva continua durante el sueño mejora la sensibilidad respiratoria al CO₂ y la eficiencia del sueño, reduce la hipersomnolencia diurna y las fatigas asociadas con apneas de sueño, disminuye los niveles de las oscilaciones de presión arterial asociadas con las apneas y el riesgo de muerte súbita en estas enfermedades⁶⁷.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

- Gray PA, Janczewski WA, Mellen N, Mc Crimmon DR, Feldman JL. Normal breathing requires preBotzinger complex neurokinin-1 receptor-expressing neurons. *Nat Neurosci*. 2001;4:927-30.
- Putnam RW, Filosa JA, Ritucci NA. Cellular mechanisms involved in CO(2) and acid signaling in chemosensitive neurons. *Am J Physiol Cell Physiol*. 2004;287:C1493-526.
- Richter DW, Spyer KM. Studying rhythmogenesis of breathing: comparison of in vivo and in vitro models. *Trends Neurosci*. 2001;24:464-72.
- Feldman JL, Mitchell GS, Nattie EE. Breathing: rhythmicity, plasticity, chemosensitivity. *Annu Rev Neurosci*. 2003;26:239-66.
- Gilchrist JM. Overview of neuromuscular disorders affecting respiratory function. *Sem Resp Crit Care Med*. 2002;23:191-200.
- Mehta S. Neuromuscular Disease Causing Acute Respiratory Failure. *Respir Care*. 2006;51:1016-21.
- Polkey MI, Lyall RA, Moxham J, Leigh PN. Respiratory aspects of neurological disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1999;66:5-15.
- Shahrizaila N, Kinnear WJM, Wills AJ. Respiratory involvement in inherited primary muscle conditions. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2006;77:1108-15.
- Wang H, Stornetta RL, Rosin DL, et al. Neurokinin-1 receptor-immunoreactive neurons of the ventral respiratory group in the rat. *J Comp Neurol*. 2001;2:128-46.
- Guyenet PG, Stornetta RL, Bayliss DA, Mulkey DK. Retrotrapezoid nucleus: a litmus test for the identification of central chemoreceptors. *Exp Physiol*. 2005;90:247-53.
- Richerson GB, Wang W, Hodges MR, Dohle CI, Diez-Sampedro A. Homing in on the specific phenotype(s) of central respiratory chemoreceptors. *Exp Physiol*. 2005;90:259-66.
- Gozal D, Hathout GM, Kirlaw KAT, Tang H, Woo MS, Zhang J, et al. Localization of putative neural respiratory regions in the human by functional magnetic resonance imaging. *J Appl Physiol*. 1994;76:2076-83.
- Paterson DS, Thompson EG, Kinney HC. Serotonergic and glutamatergic neurons at the ventral medullary surface of the human infant: Observations relevant to central chemosensitivity in early human life. *Auton Neurosci*. 2006;124 1-2:112-24.
- Horn EM, Waldrop TG. Suprapontine control of respiration. *Respir Physiol*. 1998;114:201-11.
- Evans KC, Shea SA, Saykin AJ. Functional MRI. localisation of central nervous system regions associated with volitional inspirations in humans. *J Physiol*. 1999;520:383-92.
- Coulter DL. Partial seizures with apnoea and bradycardia. *Arch Neurol*. 1984;41:173-4.
- Nashef L, Walker F, Allen P, Sander JW, Shorvon SD, Fish DR. Apnoea and bradycardia during epileptic seizures: relation to sudden death in epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1996;60:297-300.
- Moss IR. Canadian Association of Neuroscience Review: Respiratory control and behavior in humans: lessons from imaging and experiments of nature. *Can J Neurol Sci*. 2005;32:287-97.
- Devereaux MW, Keane JR, Davis RL. Automatic respiratory failure associated with infarction of the medulla Report of two cases with pathologic study of one. *Arch Neurol*. 1973;29:46-52.
- Bogousslavsky J, Khurana R, Deruaz JP, Hornung JP, Regli F, Janzer R, et al. Respiratory failure and unilateral caudal brainstem infarction. *Ann Neurol*. 1990;28:668-73.
- Morrell MJ, Heywood P, Moosavi SH, Guz A, Stevens J. Unilateral focal lesions in the rostralateral medulla influence chemosensitivity and breathing measured during wakefulness, sleep, and exercise. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1999;67:637-45.
- Nachtmann A, Siebler M, Rose G, Sitzer M, Steinmetz H. Cheyne-Stokes respiration in ischemic stroke. *Neurology*. 1995;45:820-1.
- Guo X, Pantoni L, Simoni M, Gustafson D, Bengtsson C, Palmertz B, et al. Midlife respiratory function related to white matter lesions and lacunar infarcts in late life: the Prospective Population Study of Women in Gothenburg, Sweden. *Stroke*. 2006;37:1658-62.
- Newsom-Davis J. Autonomous breathing: report of a case. *Arch Neurol*. 1974;40:480-3.
- Howard RS, Wiles CM, Hirsch NP, Loh L, Spencer GT, Newsom-Davis J. Respiratory involvement in multiple sclerosis. *Brain*. 1992;115:479-94.
- Buyse B, Demedts M, Meekers J, Vandegaer L, Rochette F, Kerkhofs L. Respiratory dysfunction in multiple sclerosis: a prospective analysis of 60 patients. *Eur Respir J*. 1997;10:139-45.
- Smeltzer SC, Utell MJ, Rudick RA, Herndon RM. Pulmonary function and dysfunction in multiple sclerosis. *Arch Neurol*. 1988;45:1245-9.
- Nogués M, Gene R, Benarroch E, Leiguarda R, Calderón C, Encabo H. Respiratory disturbances during sleep in syringomyelia and syringobulbia. *Neurology*. 1999;52:1777-83.
- Haponik EF, Givens D, Angelo J. Syringobulbia-myelia with obstructive sleep apnea. *Neurology*. 1983;33:1046-9.
- Gozal D, Arens R, Omlin KJ, Jacobs RA, Keens TG. Peripheral chemoreceptor function in children with myelomeningocele and Arnold-Chiari malformation type 2. *Chest*. 1995;108:425-31.
- Omer S, al-Kawi MZ, Bohlega S, Bouchama A, Mclean D. Respiratory arrest: a complication of Arnold-Chiari malformation in adults. *Eur Neurol*. 1996;36:36-8.

32. Arcaya J, Cacho J, Del Campo F, Grande J, Maillou A. Arnold-Chiari malformation associated with sleep apnea and central dysregulation of arterial pressure. *Acta Neurol Scand.* 1993;88:224-6.
33. Greenough G, Sateia M, Fadul CE. Obstructive sleep apnea syndrome in a patient with medulloblastoma. *Neuro Oncol.* 1999;1:289-91.
34. Corne S, Webster K, McGinn G, Walter S, Younes M. Medullary metastasis causing impairment of respiratory pressure output with intact respiratory rhythm. *Am J Respir Crit Care Med.* 1999;159:315-20.
35. Bateman DE, Gibson GJ, Hudgson P, Tomlinson BE. Central neurogenic hyperventilation in a conscious patient with a primary cerebral lymphoma. *Ann Neurol.* 1985;17:402-5.
36. Rajagopalan N, Hoffstein V. Astrocytoma presenting with apnea and sinus arrest. *Chest.* 1994;106:1301-3.
37. DiMario Jr FJ. Brainstem tubers presenting as disordered breathing in tuberous sclerosis complex. *J Child Neurol.* 1995;10:407-9.
38. Gilmore RL, Falace P, Kanga J, Baumann R. Sleep-disordered breathing in Mobius syndrome. *J Child Neurol.* 1991;6:73-7.
39. Yasaki E, Saito Y, Nakano K, Katsumori H, Hayashi K, Nishikawa T. Characteristics of breathing abnormality in Leigh and its overlap syndromes. *Neuropediatrics.* 2001;32:299-306.
40. Dalmau J, Tüzün E, Wu HY, Masjuan J, Rossi JE, Voloschin A. Paraneoplastic anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis associated with ovarian teratoma. *Ann Neurol.* 2007;61:25-36.
41. Benarroch EE. Brainstem respiratory control: substrates of respiratory failure of multiple system atrophy. *Mov Disord.* 2007;22:155-61.
42. Chokroverty S, Sharp JT, Barron KD. Periodic respiration in erect posture in Shy-Drager syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1978;41:980-6.
43. Ghorayeb I, Bioulac B, Tison F. Sleep disorders in multiple system atrophy. *J Neural Transm.* 2005;20 Suppl 12:557-63.
44. Glass GA, Josephs KA, Ahlskog JE. Respiratory insufficiency as the primary presenting symptom of multiple-system atrophy. *Arch Neurol.* 2006;63:978-81.
45. Munschauer FE, Loh L, Bannister R, Newsom-Davis J. Abnormal respiration and sudden death during sleep in multiple system atrophy with autonomic failure. *Neurology.* 1990;40:677-9.
46. Silber MH, Levine S. Stridor and death in multiple system atrophy. *Mov Disord.* 2000;15:699-704.
47. Vetrugno R, Provini F, Cortelli P, Plazzi G, Lotti EM, Pierangeli G, et al. Sleep disorders in multiple system atrophy: a correlative video-polysomnographic study. *Sleep Med.* 2004;5:21-30.
48. Bannister R, Gibson W, Michaels L, Oppenheimer DR. Laryngeal abductor paralysis in multiple system atrophy. A report on three necropsied cases, with observations on the laryngeal muscles and the nucleus ambiguus. *Brain.* 1981;104:351-68.
49. Isozaki E, Shimizu T, Takamoto K, Horiguchi S, Hayashida T, Oda M, et al. Vocal cord abductor paralysis (VCAP) in Parkinson's disease: difference from VCAP in multiple system atrophy. *J Neurol Sci.* 1995;130:197-202.
50. Sadaoka T, Kakitsuba N, Fujiwara Y, Kanai R, Takahashi H. Sleep-related breathing disorders in patients with multiple system atrophy and vocal fold palsy. *Sleep.* 1996;19:479-84.
51. Isono S, Shiba K, Yamaguchi M, et al. Pathogenesis of laryngeal narrowing in patients with multiple system atrophy. *J Physiol.* 2001;536:237-49.
52. Merlo IM, Occhini A, Pacchetti C, Alfonsi E. Not paralysis, but dystonia causes stridor in multiple system atrophy. *Neurology.* 2002;58:649-52.
53. Cormican LJ, Higgins S, Davidson AC, Howard R, Williams AJ. Multiple system atrophy presenting as central sleep apnoea. *Eur Respir J.* 2004;24:323-5.
54. Tsuda T, Onodera H, Okabe S, Kikuchi Y, Itoyama Y. Impaired chemosensitivity to hypoxia is a marker of multiple system atrophy. *Annals of Neurology.* 2002;52:367-71.
55. McNicholas WT, Rutherford R, Grossman R, Moldofsky H, Zamel N, Phillipson EA. Abnormal respiratory pattern generation during sleep in patients with autonomic dysfunction. *Am Rev Respir Dis.* 1983;128:429-33.
56. Benarroch EE, Schmeichel AM, Low PA, Parisi JE. Depletion of putative chemosensitive respiratory neurons in the ventral medullary surface in multiple system atrophy. *Brain.* 2007;130:469-75.
57. Hovestadt A, Bogaard JM, Meerwaldt JD, van der Meché FG, Stigt J. Pulmonary function in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1989;52:329-33.
58. Hardie RJ, Efthimiou J, Stern GM. Respiration and sleep in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1986;49:1326.
59. Perry TL, Bratty PJ, Hansen S, Kennedy J, Urquhart N, Dolman CL. Hereditary mental depression and Parkinsonism with taurine deficiency. *Arch Neurol.* 1975;32:108-13.
60. Purdy A, Hahn A, Barnett HJ, Bratty P, Ahmad D, Lloyd KG, et al. Familial fatal Parkinsonism with alveolar hypoventilation and mental depression. *Ann Neurol.* 1979;6:523-31.
61. Roy III EP, Riggs JE, Martin JD, Ringel RA, Gutmann L. Familial parkinsonism, apathy, weightloss, and central hypoventilations: successful long-term management. *Neurology.* 1988;38:637-9.
62. Tsuboi Y, Dickson DW, Nabeshima K, Schmeichel AM, Wszolek ZK, Yamada T. Neurodegeneration involving putative respiratory neurons in Perry syndrome. *Acta Neuropathol (Berl).* 2008;115:263-8.
63. Kinney HC, Myers MM, Belliveau RA, Randall LL, Trachtenberg FL, Fingers ST. Subtle autonomic and respiratory dysfunction in sudden infant death syndrome associated with serotonergic brainstem abnormalities: a case report. *J Neuropathol Exp Neurol.* 2005;64:689-94.
64. Gaultier C, Amiel J, Dauger S, Trang H, Lyonnet S, Gallego J, et al. Genetics and early disturbances of breathing control. *Pediatr Res.* 2004;55:729-33.
65. Axelrod FB, Abularrage JJ. Familial dysautonomia. A prospective study of survival. *J Pediatr.* 1982;101:234-6.
66. Stemper B, Hilz MJ, Bernardi L, Passino C, Welsch G, Axelrod FB. Hypoxic chemoreceptor stimulation induces paradoxical cardiovascular responses in familial dysautonomia. *Clin Aut Res.* 2001;11:187.
67. Nogués M, Benarroch E. Abnormalities of respiratory control and the respiratory motor unit. *The Neurologist.* 2008;14:273-88.