

Control de la respiración

O. Sardón, J. Mintegui, J. Korta, E. González Pérez-Yarza

Unidad de Neumología Infantil. Servicio de Pediatría. Hospital Donostia. San Sebastián.

Introducción

La respiración se inicia espontáneamente y se mantiene automáticamente por el sistema nervioso central (SNC). Es un proceso de retroalimentación negativa constituido por una vía aferente (mecano y quimiorreceptores del sistema respiratorio, cardiovascular y SNC), un mecanismo regulador central y una vía eferente (sistemas nerviosos somático, vegetativo y muscular), cuyo objetivo es mantener los gases sanguíneos dentro de la normalidad (Figura 1). El sistema regulador central está formado por centros protuberanciales (centro neumotáxico, con acciones inspiratoria y espiratoria; centro apnéustico, que regula el final de la respiración), centros bulbares e hipotalámicos (grupo dorsomedial, que regula el ritmo respiratorio; grupo ventrolateral, amplitud respiratoria; y grupo infundibular, núcleo arcuato), que integran las señales enviadas por los receptores y generan el inicio y final de la respiración¹.

Control de la respiración. Un mecanismo en desarrollo

En la etapa prenatal, la correcta función del generador del impulso respiratorio y su maduración, son de vital importancia para la supervivencia del recién nacido². Los movimientos respiratorios fetales ocurren pronto durante la gestación, son episódicos, sensibles a las bioaminas, a la hipoxia central y a los impulsos nerviosos de las estructuras del SNC. El ritmo respiratorio aumenta en los dos días previos al parto, de forma similar al ritmo respiratorio postnatal. Algunos estudios sugieren que un grupo neuronal implicado en la generación del impulso respiratorio, conocido como el complejo preBotzinger, actúa como marcapasos respiratorio y juega un papel primario en el control del ritmo respiratorio perinatal³. Asimismo, se ha descrito que los canales de sodio voltaje dependientes (I_{NaP} , *voltaje-dependent persistent*

Na⁺ current) y los canales de calcio activado no específicos (I_{CAN} , *activates nonspecific cationic current*), presentes en las neuronas respiratorias del complejo preBotzinger, desempeñan un papel importante en la actividad respiratoria, aumentando la excitabilidad neuronal y la generación del impulso respiratorio^{4,5}.

Al nacimiento, no existe una madurez completa de los mecanismos del control de la respiración, que se van adquiriendo progresivamente durante los primeros años de la vida. El gen *Phox2a*, las neuronas A6 pontinas y la noradrenalina, son esenciales para el desarrollo del ritmo respiratorio normal⁶. Los recién nacidos y los lactantes tienen mayor sensibilidad que los adultos a los estímulos aferentes. Algunos de estos reflejos, conocidos como quimiorreflejos laríngeos (reflejo de deglución, de apnea, de alerta, de constricción laríngea, hipertensión y bradicardia), juegan un importante papel en la protección de la vía aérea frente a la aspiración de líquido o alimento al cerrar brevemente la laringe y cesar la respiración durante la deglución⁷. Sin embargo, mientras que confieren una eficaz protección contra la aspiración en el recién nacido a término sano, pueden ser responsables en el recién nacido prematuro inmaduro de episodios prolongados de apnea y bradicardia, y en lactantes pequeños donde los reflejos laríngeos tienen una gran capacidad para inhibir la respiración, pueden estar en relación con episodios aparentemente letales (*ALTEs*, *apparent life-threatening events*) y con el síndrome de muerte súbita del lactante (SMSL)⁸.

La ventilación disminuye durante el sueño en comparación con la vigilia. Durante el sueño no-REM, la ventilación se controla por quimiorreceptores y es regular, el volumen corriente (VC) y la FR (frecuencia respiratoria) son menores que en vigilia, lo que produce disminución del volumen minuto. Asimismo, disminuye la capacidad residual funcional (FRC) y aumenta la resistencia de la vía aérea superior (VAS). Durante

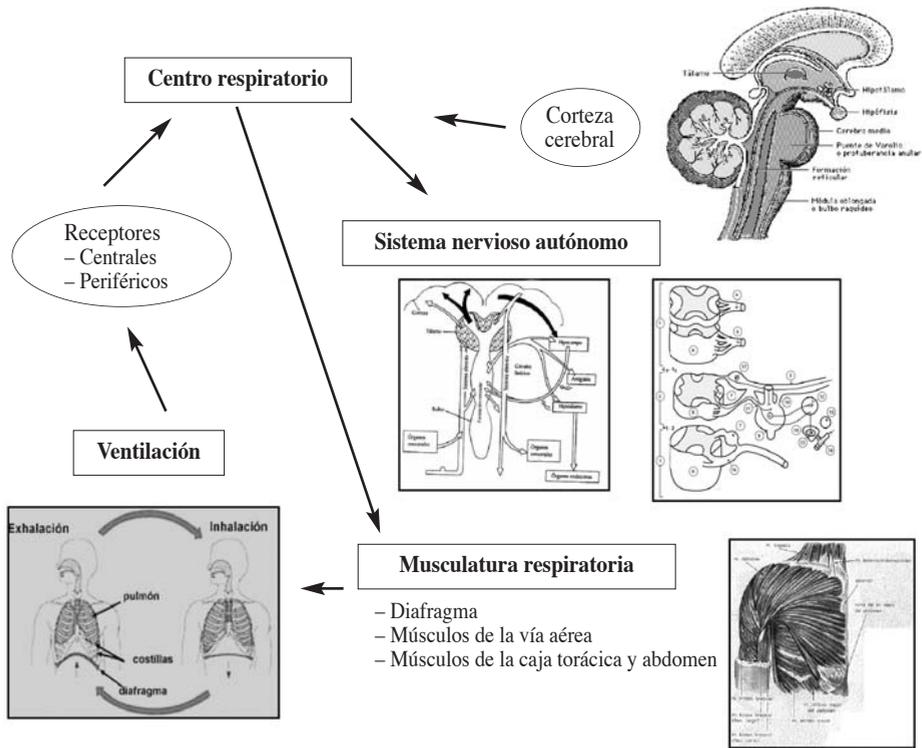


Figura 1. Control de la respiración. La respiración se inicia espontáneamente y se mantiene automáticamente por el sistema nervioso central. Es un proceso de retroalimentación negativa constituido por una vía aferente, un mecanismo regulador central y una vía eferente, cuyo objetivo es mantener los gases sanguíneos dentro de la normalidad.

el sueño REM predomina el control cortical y disminuye la reactividad de los mecano y quimiorreceptores. La respiración es irregular, la FR y el VC varían y son habituales las apneas centrales. Además, la inhibición de la actividad tónica de los músculos intercostales durante el sueño REM da lugar a una mayor reducción de la FRC. Se produce una hipotonía de los músculos de la VAS sin cambios en la contractibilidad del diafragma, lo que favorece la aparición de apneas obstructivas. Por último, la respuesta ventilatoria a la hipoxia y a la hipercapnia disminuye durante el sueño, dando lugar a una hipercapnia y desaturación de oxígeno relativas⁹⁻¹¹. La hipercapnia, el aumento de la resistencia de VAS, la hipoxemia durante el sueño, el sistema nervioso autónomo y diversas estructuras corticales, producen microdespertares eléctricos o *arousals* (más frecuentes en fase REM) (Tabla 1). La alteración de dicho mecanismo de defensa, principalmente

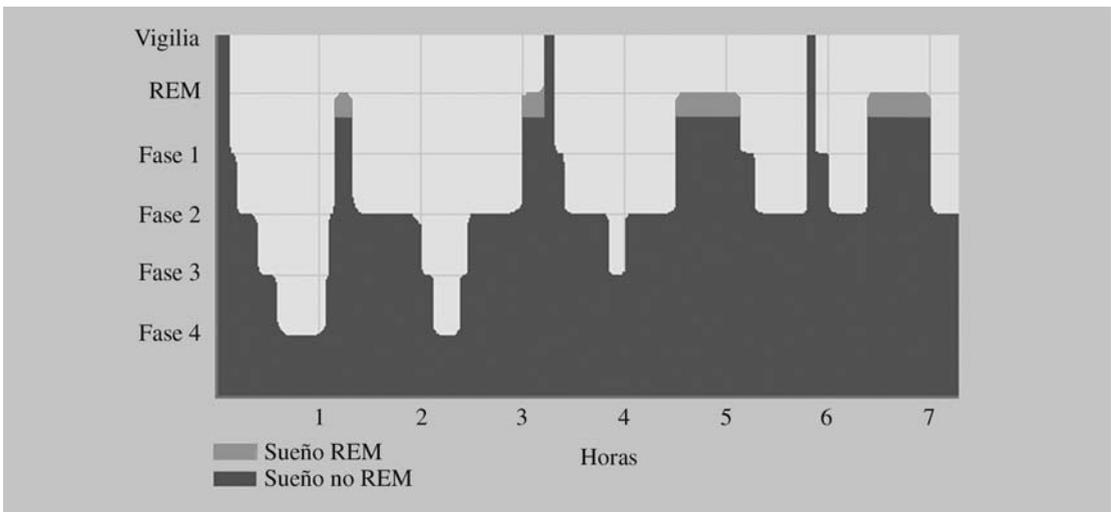
durante la segunda mitad de la noche, favorece los episodios apnéicos e incluso el SMSL^{12,13}. En recién nacidos y lactantes, existe una respuesta a la hipoxia menos eficaz que en el adulto, probablemente por una mejor tolerancia a la hipoxia tisular y por inmadurez de los quimiorreceptores carotídeos y grupos neuronales a nivel central. Asimismo, la respuesta ante la hipercapnia también es menos eficaz, por inmadurez de los quimiorreceptores centrales y del centro regulador de la respiración.

Genética y aplicación clínica

Trastornos respiratorios relacionados con el sueño

A diferencia de los adolescentes que duermen durante un tercio del día, los neonatos y lactantes lo hacen durante la mayor parte del mismo. Existe, ade-

Tabla 1. El sueño nocturno consiste en la repetición de un ciclo de 90 a 120 minutos de sueños REM y no REM (4-5 ciclos por noche)



	Características	Electroencefalograma
FASE NO REM (80% del sueño)		
– Fase 1 (2-5%)	Transición de vigilia a sueño	Onda Theta (4-7 Hz)
– Fase 2 (40-50%)	Sueño intermedio	Husos de sueño (12-14 Hz)
– Fase 3 (10%)	Sueño profundo	Complejos K (asociados a <i>arousals</i>)
– Fase 4 (10%)	Sueño profundo	Onda Delta 20-50% (0,5-3 Hz)
		Onda Delta \geq 50% (0,5-3 Hz)
FASE REM (20% del sueño) (sueño paradójico)	EOG: movimientos oculares rápidos EMG: atonía muscular EEG: intensificación de la actividad cerebral (similar a vigilia) Consolidación de la memoria TRS (disminución de respuesta a la hipoxia e hipercapnia)	Onda diente de sierra (3-5 Hz)

REM: fase de movimientos oculares rápidos; complejos K: descargas lentas, negativas y de amplitud elevada con deflexión de onda posterior; husos de sueño: descargas de alta frecuencia de corta duración; diente de sierra: ondas de actividad lenta con deflexiones negativas superficiales; EOG: electrooculograma; EMG: electromiograma; TRS: trastornos respiratorios relacionados con el sueño.

más, mayor porcentaje de sueño REM (superior a 2/3 del total en neonatos) y, por tanto, los trastornos respiratorios relacionados con el sueño (TRS) cobran especial relevancia en este grupo de edad.

La apnea, definida como ausencia de flujo aéreo, es el trastorno del control de la respiración más frecuente en el recién nacido (RN) y en el lactante. Hay 3 grupos de apneas durante el primer año de edad: las apneas del prematuro, los episodios de aparente riesgo vital y el SMSL.

Apneas del prematuro

Las apneas del prematuro son la alteración más relevante del control de la respiración dentro del periodo neonatal. Son la consecuencia del desarrollo incompleto del control de la respiración, que se manifiesta por una respuesta ventilatoria a la hipoxemia poco eficaz, por la inhibición de la respiración por estimulación de los receptores vagales de la vía aérea de conducción. Cuando se provoca la estimulación de los receptores laríngeos con soluciones no-isotónicas, la

respuesta es la inhibición de la respiración, respuesta que expresa la inmadurez del sistema nervioso central, consistente en unos menores desarrollos neural y miélinico. Las apneas no se presentan después de 37 semanas de edad gestacional (EG) corregida en recién nacidos (RN) de EG superior a 28 semanas y son excepcionales en el RN a término y siempre de causa patológica. Sin embargo, en los RN de EG inferior a 28 semanas, las apneas pueden persistir después de 40 semanas de EG corregida¹⁴. La mayoría de las apneas del prematuro son centrales o mixtas. Estas últimas tienen un componente obstructivo y un componente central (la obstrucción de la vía aérea con esfuerzo inspiratorio precede a la apnea central)¹⁵. Asimismo, las apneas primarias del prematuro, consecuencia de la inmadurez del SNC, deben diferenciarse de las apneas asociadas a diversos procesos patológicos, es decir, secundarias a la hipoxemia, infecciones, metabopatías, inestabilidad térmica, hemorragia intracraneal, etc.¹⁶.

Síndrome de muerte súbita del lactante

El SMSL se define como la muerte súbita de un lactante menor de un año de edad, no explicable tras la investigación exhaustiva del caso, incluyendo necropsia, examen del lugar del suceso y revisión de la historia clínica¹⁷. Por definición de SMSL, no debe haber hallazgos necróticos que expliquen el exitus, aunque sí hay otros hallazgos que con frecuencia se observan en los estudios anatómo-patológicos cuando se efectúan estudios cualitativos: retraso madurativo del SNC, leucomalacia subcortical y periventricular, gliosis del tronco del encéfalo, peso cerebral aumentado, modificaciones en la densidad de las espinas dendríticas y anomalías en el núcleo arcuato. Este núcleo, situado en la región ventral del tronco del encéfalo, participa en las respuestas presoras vasculares y ventilatorias a la hipoxia y a la hipercapnia. La densidad de los receptores caninados y muscarínicos está disminuida en los casos de SMSL, y su capacidad de respuesta también está disminuida en más del 50% de los casos de SMSL cuando se comparan con controles¹⁸. Estos hallazgos sugieren que el SMSL se debe a un retraso madurativo o a una anomalía del tronco del encéfalo que afecta a la neuroregulación del sistema cardiorrespiratorio, que se expresa como alteraciones cardíacas, respiratorias y/o del sueño¹⁹⁻²¹.

Asimismo, en estudios más recientes se han descrito alteraciones en los sistemas noradrenérgicos,

dopaminérgicos, colinérgicos, histaminérgicos y serotoninérgicos, relacionados con la respuesta al estrés durante el sueño²². La serotonina (5HT) ejerce una acción excitatoria en los núcleos ventrolaterales que regulan la respiración, sistema cardiovascular, la temperatura y el ciclo vigilia-sueño. El transportador de serotonina (5-HTT, locus 17q11.1-q12) controla la recaptación de 5HT en el espacio extracelular, la duración y grado de interacción con su receptor y contribuye al desarrollo postnatal de la plasticidad neuronal del sistema dependiente de la 5HT (Tabla 2). Algunos de los polimorfismos se identifican en la región promotora de la proteína transportadora de la serotonina (5-HTT) (locus 17q11.2), que afectan a la captación y regulación transmembrana de la misma²³. Existe un polimorfismo de la secuencia de alelos VTNR en el intrón 2 (haplotipo 12/12) y otro en la región promotora del gen 5-HTT (*short*, *long* y *XL alleles* clasificados en función del número de repeticiones). El genotipo L/L y XL parece aumentar la expresión de 5-HTT, que aumenta la recaptación de 5HT en el espacio extracelular con disminución de los niveles de 5HT en sangre y de la unión con su receptor en los núcleos del rafe, núcleo arcuato y otras regiones medulares dependientes de 5HT. También se ha observado una asociación positiva entre el genotipo L/L, el haplotipo 12/12 y el desarrollo de SMSL, mientras que el genotipo S/S se relaciona con patología psiquiátrica diversa. Estos hallazgos parecen explicar la variabilidad étnica que existe en el SMSL, mayor incidencia en afroamericanos (mayor expresión de L-12) respecto a caucásicos^{24,25}.

En la actualidad, hay evidencia en el SMSL de polimorfismos genéticos que dan lugar a disfunciones del SNA, en los genes *Phox2a* (locus 4p12) (*paired-like homeobox gene*), *Ret* (*rearranged during transfection factor locus* 10q11.2), *Ece1* (*endothelin converting enzyme-1 gene*, locus 1p36.1), *Tlx3* (*T-cell leukemia homeobox gene*, locus 5q35.1) y *En1* (*engrailed-1 gene*, locus 2q13-q21), genes que actúan sobre el desarrollo embriológico del sistema nervioso autónomo²⁶⁻³⁰. Asimismo, se han descrito nuevos genes asociados a la muerte súbita, como son un defecto del gen *KChIP2* (locus 10q24) que da lugar a una menor actividad del canal de potasio I (to), que conduce a la disminución del gradiente transmural, lo que produce una marcada susceptibilidad para las arritmias (taquicardia ventricular)^{31,32} y 5 polimorfismos del gen del canal del sodio

Tabla 2. Genes que participan en el control de la respiración

Genes	Locus	Función
KROX-20	10q21.1-q22.1	Automatismo
RET	10q11.2	Respuesta ventilatoria hipercapnia
MASH-1	12q22-q23	Respuesta ventilatoria hipercapnia
BMP2	2p13.3	Sistema nervioso autónomo
PHOX2a	4p12	Sistema nervioso autónomo
PHOX2b	4p12	Sistema nervioso autónomo
ECE1	1p36.1	Sistema nervioso autónomo
TLX3	5q35.1	Sistema nervioso autónomo
EN1	2q13-q21	Sistema nervioso autónomo
EDN1	6p24.1	Sistema nervioso autónomo
5-HTTP	17q11.1-q12	Recapatación de serotonina
KChIP2	10q24	Regulador del canal del potasio
SCN5A	locus 3p21	Regulador del canal del sodio
IL-10	locus 1q31-q32	Respuesta antiinflamatoria

KROX-20: factor de transcripción que participa en la maduración del tronco del encéfalo; RET: *rearranged during transfection factor*; MASH-1: *mammalian achaete-scute homolog 1*; BMP2: *bone morphogenic protein-2*; Phox2a: *paired-like homeobox gene2a*; Phox 2b: *paired-like homeobox gene2b*; ECE1: *endothelin converting enzyme-1*; Tlx3: *T-cell leukemia homeobox gene*; En1: *engrailed-1 gene*; EDN1: *endothelin 1*; 5-HTTP: proteína transportadora de la serotonina; IL-10: interleuquina 10.

(SCN5A, locus 3p21), que dan lugar al síndrome de QT largo con predisposición al desarrollo de arritmias nocturnas³³. Además, otros polimorfismos genéticos asociados a la oxidación de los ácidos grasos, como la mutación A985G del gen que codifica el canal medio de la acetilcolina deshidrogenada, MACD (*medium-chain acyl-CoA dehydrogenase*), disminuyendo su expresión, se han relacionado también con el SMSL³⁴. Otra asociación comunicada es el polimorfismo del gen IL-10 (interleuquina antiinflamatoria, locus 1q31-q32): el alelo IL-10-592*A está presente en el 70% de los casos estudiados por Summers et al³⁵, lo que condicionaría una respuesta antiinflamatoria menor, hipoinmune, que explicaría la hipótesis tóxica o infecciosa del SMSL³⁶ (Tabla 2).

Todo ello converge en considerar el SMSL como la expresión de diversos factores medioambientales sobre una base genética compleja con factores de riesgo independientes, como la posición en la cuna en prono, el tabaquismo materno durante la gestación y una respuesta anormal en *arousals* y en hiperventilación a la hipoxemia y a la hipercapnia. Expresión todo ello de una disfunción del SNA, confirmado en los hallazgos anatomopatológicos *post mortem* y en los estudios epidemiológicos de los lactantes con SMSL y afectos de ALTE³⁷.

Episodios de aparente riesgo vital

A pesar de los numerosos esfuerzos investigados llevados a cabo y de haberse establecido diferencias cardiorrespiratorias, autonómicas y neurofisiológicas en el ALTE como grupo, no existen marcadores individuales frente a controles o marcadores *pre mortem* frente a SMSL. Los lactantes con ALTEs representan un grupo extremadamente heterogéneo de edad variable y de fisiopatologías diversas, lo que traduce un manejo extremadamente individualizado de cada caso^{38,39}.

Síndrome de apneas-hipopneas obstructivas del sueño

La prevalencia estimada del síndrome de apnea-hipopnea obstructiva del sueño (SAHOS) es del 1-3% en población general infantil^{40,41}. La causa más frecuente del SAHOS en la infancia es la hipertrofia adenoamigdalar. Asimismo, diversos factores proinflamatorios, como son la proteína C reactiva (PCR), el factor de necrosis tumoral alfa (FNT- α) y la interleuquina 6 (IL-6), que producen inflamación local de la mucosa de la vía aérea, pueden contribuir a la obstrucción de la misma, considerándose también factores importantes en la etiopatogenia de esta entidad^{42,43}.

La privación del sueño, que puede suceder por factores externos ajenos al lactante o fragmentación

del sueño por causas digestivas, fiebre o por obstrucción de la vía aérea superior, da lugar a apneas obstructivas y a un significativo aumento del umbral para los *arousals*. Dicha privación del sueño también afecta a los mecanismos de control de la respiración, modificando la respuesta ventilatoria y *arousal* a los estímulos químicos y disminuyendo la actividad electromiográfica del músculo geniogloso durante la fase REM del sueño, lo cual contribuye al desarrollo de apneas obstructivas durante el mismo⁴⁴.

Recientemente, diversos autores han estudiado la posible agregación familiar del SAHOS y se ha propuesto la interacción de factores genéticos (herencia dominante mendeliana o codominante) y no genéticos (morfología craneofacial y funcionamiento anormal de los mecanismos reguladores de la respiración) que facilitarían la obstrucción de la vía respiratoria superior en los miembros de una misma familia^{45,46}. Sin embargo, este aumento de prevalencia intrafamiliar no se ha documentado en la infancia y la mayoría de los niños afectados no tienen historia familiar positiva⁴⁷. Asimismo, según Vennelle et al.⁴⁸, no parece existir asociación familiar entre SAHOS y SMSL; sin embargo, se requieren investigaciones en grupos familiares multigeneracionales para establecer la relación entre los trastornos respiratorios relacionados con el sueño, sobre la base de que existen alteraciones en el control de la ventilación en estudios de agregación familiar de TRS, ALTE y SMSL, junto con modificaciones craneofaciales, que dan lugar a una vía aérea superior de menor diámetro, donde los sujetos asintomáticos lo serían por su capacidad de mantener permeable la VAS durante el sueño^{49,50}.

Síndrome de hipoventilación central congénito

El síndrome de hipoventilación central congénito (SHCC) o síndrome de Ondine se ha relacionado con la disfunción o disregulación del sistema nervioso autónomo desde su primera descripción en 1970. Se manifiesta principalmente por un déficit de sensibilidad a la hipercapnia y una sensibilidad variable a la hipoxia, especialmente durante las fases del sueño y de inicio en los primeros meses de la vida⁵¹.

Recientemente, Weese-Mayer et al.⁵² estudiaron en 67 lactantes, de edades comprendidas entre 2 y 22 meses afectados de SHCC, distintos genes implicados en el desarrollo embriológico precoz del sistema nervioso autónomo, como el Mash1 (*mammalian aphae-*

te-scute homolog 1), BMP2 (*bone morphogenic protein-2*), Tlx3 (*T-cell leukemia homeobox gene*), En1 (*engrailed-1 gene*), ECE1 (*endothelin converting enzyme-1*), EDN1 (*endothelin 1*), Phox2a (*paired-like homeobox gene*) y Phox 2b (locus 4p12) (Tabla 1). El gen Phox2b (*paired-like homeobox gene*), locus 4p12, es un gen de extrema importancia en las etapas precoces del desarrollo neuronal ya que actúa como represor de las señales inducidas por Notch (antagonista de la restricción de la diferenciación neuronal producida por BMP), y se apoya en Mash1, con el que coordina la expresión de factores como la homeoproteína Phox2a, necesaria para la regulación de los genes cRet, TH (tiroxina hidroxilasa) y DbH (dopamina- β -hidroxilasa), que participan en la expresión del fenotipo catecolaminérgico. No se encontraron mutaciones específicas asociadas al SHCC en Mash1, BMP2, EN1, ECE1, ED1 y Phox2a; sin embargo, describieron una asociación estadísticamente significativa entre la mutación heterocigota del gen Phox2b (expansión de polialanina en el exón 3) y el SHCC, que actualmente puede usarse como test predictivo positivo al diagnóstico (sensibilidad, 97,06% y especificidad, 100%). El número de las repeticiones de polialanina en la mutación del Phox2b se ha correlacionado con la severidad del fenotipo del SHCC, que varía desde hipoventilación permanente dependiente de ventilación mecánica, hasta cuadros clínicos limitados únicamente al sueño. Asimismo, la repetición de la mutación non-polialanina, que incluye mutaciones missense, nonsense y frameshift, se traduce en un mayor deterioro de la función del gen Phox2b y se corresponde, por tanto, con los fenotipos de la enfermedad de mayor severidad⁵³⁻⁵⁵.

Tabaquismo

La subunidad $\beta 2$ del gen que regula el receptor nicotínico de la acetilcolina (nAChRs) contribuye a la organización del sueño, regulando el inicio, la duración de la fase REM y la respuesta ante el estrés (*arousals*). La exposición prenatal a la nicotina parece actuar como agonista de la acetilcolina, uniéndose a la subunidad $\beta 2$ del receptor nAChRs, dando lugar a la sobreestimulación del mismo. Esto hace que se produzca un desbalance del ritmo respiratorio, reduciendo la respuesta ante la hipoxia e interfiriendo en el control colinérgico de la respiración, favoreciendo de esta manera los trastornos respiratorios relacionados con el sueño^{56,57}. El tabaquismo materno durante la gestación

incrementa la incidencia de SMSL (OR, 4,11; IC95%, 2,72-6,21) y, sobre todo, se considera en la actualidad el factor más importante susceptible de intervención. El incremento en la incidencia del SMSL es dosis-dependiente, fundamentalmente en los casos de presentación precoz (< 67 días de vida). El riesgo se dobla si el padre también fuma. El tabaquismo se asocia a SMSL además de por la sobreestimulación del nAChRs, por mecanismos diversos, tales como la hipoxia fetal, el incremento de la susceptibilidad a las infecciones virales y la inhibición del crecimiento y del desarrollo de la vía aérea⁵⁸.

Virus respiratorio sincitial

La infección respiratoria por virus respiratorio sincitial (VRS) en recién nacidos y lactantes se ha asociado al desarrollo de apnea respiratoria como consecuencia de la sobreestimulación neurosensorial de la vía respiratoria intrapulmonar durante la infección viral. Recientemente, Sabogal et al.⁵⁹ encontraron, en ratones infectados por VRS que desarrollaban apnea respiratoria, la sobreestimulación del ácido gamma aminobutírico (*gamma-aminobutyric acid, GABA*) con unión posterior al receptor central tipo A para GABA (*central GABA type A receptor*) y la sobreexpresión de la sustancia P con la consiguiente unión a su receptor neuroquina tipo I (*neuroquin type I receptor, NK1*). Asimismo, encontraron una disminución en el tiempo de la apnea respiratoria y la mortalidad relacionada, tras inhibición selectiva de los receptores central *GABA type A* y *NK1*, y tras profilaxis con anticuerpos monoclonales neutralizantes específicos, como el palivizumab, dando lugar a una disminución significativa de la inflamación neurogénica de la vía respiratoria intrapulmonar infectada por VRS⁶⁰.

Tsutsumi et al.⁶¹ describieron que, en células del epitelio respiratorio infectadas con virus vivos del VRS, aumentaba la expresión de determinados receptores simpáticos y parasimpáticos, como la sobreexpresión del receptor muscarínico M1 de la acetilcolina (M1 mAChR), relacionado con la hiperreactividad bronquial durante la infección respiratoria por VRS. Asimismo, la sobreexpresión del receptor adrenérgico $\beta 2$ explica la excesiva producción de moco durante las pneumonitis virales. Moore et al.⁶² encontraron una disminución de la densidad de receptores $\beta 2$ adrenérgicos (ADRB2) en células infectadas por VRS y una asociación estadísticamente significativa entre el

haplotipo Arg 16Gln27 del receptor ADRB2, la disminución de la formación de AMP cíclico (cAMP) inducido por isoproterenol y la disminución de la densidad de dicho receptor (ADRB2). Esto explicaría que la limitación de la respuesta a los $\beta 2$ agonistas en el tratamiento de la obstrucción bronquial asociada a infección por VRS, observada en algunos pacientes, pudiera estar en relación con el genotipo individual del ADRB2.

Recientemente, Amantadiou et al.⁶³ encontraron que la expresión de la glicoproteína G, producida por las células epiteliales infectadas por el VRS, se relacionaba con la disminución de la frecuencia respiratoria, mediante su unión al receptor específico CX3CR1 y mediante la inducción de la expresión de la sustancia de P. Asimismo, se ha descrito la inhibición de dicho mecanismo mediante el tratamiento con anticuerpos monoclonales específicos anti glicoproteína G, anti sustancia P y anti CX3CR1 ofreciendo, por tanto, un nuevo tratamiento potencial para la infección respiratoria por VRS⁶⁴.

En resumen, podemos decir que, a diferencia de otros aspectos de la fisiología respiratoria, el control de la respiración ha sido pobremente estudiado hasta finales del siglo XX. Actualmente, se han publicado numerosos estudios relacionados con diferentes mecanismos fisiopatológicos del control de la respiración, que han ofrecido un campo multidisciplinar sobre el cual basarse para el conocimiento de los mecanismos que interactúan en el desarrollo de un correcto o anormal control de la función respiratoria.

Bibliografía

1. López-Herce J, Rupérez Lucas M, García Sanz C, García Sánchez E. Fisiología de la respiración. En: Cobos N, Pérez-Yarza EG, (eds.). Tratado de Neumología Infantil. Majadahonda (Madrid): Ergon; 2003. p. 73-86.
2. Achard P, Zanella S, Rodríguez R, Hilaire G. Perinatal maturation of the respiratory rhythm generator in mammals: from experimental results to computational simulation. *Respir Physiol Neurobiol* 2005; 149: 17-27.
3. Rybak IA, Shevtsova NA, St-John WM, Paton JF, Pierrefiche O. Endogenous rhythm generation in the pre-Botzinger complex and ionic currents: modelling and *in vitro* studies. *Eur J Neurosci* 2003; 18: 239-57.
4. Gray PA, Janczewski WA, Mellen N, McCrimmon DR, Feldman JL. Normal breathing requires preBotzinger complex neurokinin-1 receptor-expressing neurons. *Nat Neurosci* 2001; 4: 927-30.

5. Del Negro CA, Morgado-Valle C, Hayes JA, Mackay DD, Pace RW, Crowder EA et al. Sodium and calcium current-mediated pacemaker neurons and respiratory rhythm generation. *J Neurosci* 2005; 25: 446-53.
6. Viemari JC, Bévengut M, Burnet H, Coulon P, Pequignot JM, Tiveron MC et al. Phox2a gene, A6 neurons, and noradrenaline are essential for development of normal respiratory rhythm in mice. *J Neurosci* 2004; 24: 928-37.
7. Jafari S, Prince RA, Kim DY, Paydarfar D. Sensory regulation of swallowing and airway protection: a role for the internal superior laryngeal nerve in humans. *J Physiol* 2003; 550: 287-304.
8. Cohen G, Katz-Salamon M. Development of chemoreceptor responses in infants. *Respir Physiol Neurobiol* 2005; 149: 233-42.
9. Feroah TR, Forster HV, Pan L, Wenninger J, Martino P, Rice T. Effect of slow wave and REM sleep on thyropharyngeus and stylopharyngeus activity during induced central apneas. *Respir Physiol* 2001; 124: 129-40.
10. Marcus CL. Sleep-disordered breathing in children. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: 16-30.
11. Remmers JE. A century of control of breathing. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 172: 6-11.
12. Horne RS, Parslow PM, Harding R. Respiratory control and arousal in sleeping infants. *Paediatr Respir Rev* 2004; 5: 190-8.
13. Kato I, Franco P, Groswasser J, Scaillet S, Kelmanson I, Togari H et al. Incomplete arousal processes in infants who were victims of sudden death. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 168: 1298-303.
14. Eichenwald EC, Aina A, Stark AR. Apnea frequently persists beyond term gestation in infants delivered at 24 to 28 weeks. *Pediatrics* 1997; 100: 354-9.
15. Finer NN, Barrington KJ, Hayes BJ, Hugh A. Obstructive, mixed, and central apnea in the neonate: physiologic correlates. *J Pediatr* 1992; 121: 943-50.
16. Adams JM Jr. Clinical features and management of apnea of prematurity. En: *UpToDate* (database). Version 12.2. Wellesley (MA): *UpToDate*; 2006 (cited 2006 sept 24).
17. American Academy of Pediatrics. AAP Task force on infant positioning and SIDS: positioning and SIDS. *Pediatrics* 1992; 89: 1120-6.
18. Panigrahy A, Filiano JJ, Sleeper LA, Mandell F, Valdes-Dapena M, Krous HF et al. Decreased kainate receptor binding in the arcuate nucleus of the sudden infant death syndrome. *J Neuropathol Exp Neurol* 1997; 56: 1253-61.
19. Li DK, Wi S. Maternal placental abnormality and the risk of sudden infant death syndrome. *Am J Epidemiol* 1999; 149: 608-11.
20. Schechtman VL, Lee MY, Wilson AJ, Harper RM. Dynamics of respiratory patterning in normal infants and infants who subsequently died of the sudden infant death syndrome. *Pediatr Res* 1996; 40: 571-7.
21. Franco P, Szliwowski H, Dramaix M, Kahn A. Decreased autonomic responses to obstructive sleep events in future victims of sudden infant death syndrome. *Pediatr Res* 1999; 46: 33-9.
22. Bradley ER, Pieribone VA, Wang W, Severson ChA, Jacobs RA, Richerson GB. Chemosensitive serotonergic neurons are closely associated with large medullary arteries. *Nature Neuroscience* 2002; 5: 401-2.
23. Narita N, Narita M, Takashima S, Nakayama M, Nagai T, Okado N. Serotonin transporter gene variation is a risk factor for sudden infant death syndrome in the Japanese population. *Pediatrics* 2001; 107: 690-2.
24. Weese-Mayer DE, Berry-Kravis EM, Maher BS, Silvestri JM, Curran ME, Marazita ML. Sudden infant death syndrome: association with a promoter polymorphism of the serotonin transporter gene. *Am J Med Genet* 2003; 117A: 268-74.
25. Weese-Mayer DE, Zhou L, Berry-Kravis EM, Maher BS, Silvestri JM, Marazita ML. Association of the serotonin transporter gene with sudden infant death syndrome: a haplotype analysis. *Am J Med Genet* 2003; 122A: 238-45.
26. Kohler A, Logan C, Joyner AL, Muenke M. Regional assignment of the human homeobox-containing gene EN1 to chromosome 2q13-q21. *Genomics* 1993; 15: 233-5.
27. Matsuoka R, Sawamura T, Yamada K, Yoshida M, Furutani Y, Ikura T et al. Human endothelin converting enzyme gene (ECE1) mapped to chromosomal region 1p36.1. *Cytogenet Cell Genet* 1996; 72: 322-4.
28. Nagel S, Kaufmann M, Drexler HG, MacLeod RA. The cardiac homeobox gene NKX2-5 is deregulated by juxtaposition with BCL11B in pediatric T-ALL cell lines via a novel t(5;14)(q35.1;q32.2). *Cancer Res* 2003; 63: 5329-34.
29. Adachi M, Browne D, Lewis EJ. Paired-like homeodomain proteins Phox2a/Arix and Phox2b/NBPhox have similar genetic organization and independently regulate dopamine beta-hydroxylase gene transcription. *DNA Cell Biol* 2000; 19: 539-54.
30. Kijima K, Sasaki A, Niki T, Umetsu K, Osawa M, Matoba R et al. Sudden infant death syndrome is not associated with the mutation of PHOX2B gene, a major causative gene of congenital central hypoventilation syndrome. *Tohoku J Exp Med* 2004; 203: 65-8.
31. Kuo HC, Cheng CF, Clark RB, Lin JJ, Lin JL, Hoshijima M et al. A defect in the Kv channel-interacting protein 2 (KCHIP2) gene leads to a complete loss of I(to) and confers susceptibility to ventricular tachycardia. *Cell* 2001; 107: 801-13.
32. Decher N et al. HKChIP2 is a functional modifier of hKv4.3 potassium channels: cloning and expression of a short hKCHIP2 splice variant. *Cardiovasc Res* 2001; 52: 255-64.
33. Ackerman MJ, Siu BL, Sturner WQ, Tester DJ, Valdivia CR, Makielski JC et al. Postmortem molecular analysis of SCN5A defects in sudden infant death syndrome. *JAMA* 2001; 286(18): 2264-9.

34. Wood JC, Maguera MJ, Rinaldo P, Seashore MR, Strauss AW, Friedman A. Diagnosis of very long chain acyl-dehydrogenase deficiency from an infant's newborn screening card. *Pediatrics* 2001; 108: e19.
35. Summers AM, Summers CW, Drucker DB, Barson A, Hajeer AH, Hutchinson IV. Association of IL-10 genotype with sudden infant death syndrome. *Hum Immunol* 2000; 61: 1270-3.
36. Opdal SH, Rognum TO. The sudden infant death syndrome gene: does it exist? *Pediatrics* 2005; 115(3): 823.
37. Hunt CE. Genes and sudden infant death syndrome. *Pediatr Res* 2004; 56: 321-2.
38. Dewolfe CC. Apparent life-threatening event: a review. *Pediatr Clin North Am* 2005; 52: 1127-46.
39. Kiechi-kohlendorfer U, Hof D, Peglow UP, Traweger-Ravanelli B, Kiechl S. Epidemiology of apparent life threatening events. *Arch Dis Child* 2005; 90(3): 297-300.
40. Schlaud M, Urschitz MS, Urschitz-Duprat PM, Poets CF. The german study on sleep-disordered breathing in primary school children: epidemiological approach, representative study sample, and preliminary screening results. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2004; 18: 431-40.
41. Kelly A, Marcus CL. Childhood obesity, inflammation and apnea. What is the future for our children? *Am J Crit Care Med* 2005; 171: 282-6.
42. Kotagal S. Childhood obstructive sleep apnea. *Br Med J* 2005; 330: 978-9.
43. De Miguel J, Villa JR, Álvarez JL. Características del síndrome de apnea obstructiva del sueño en pacientes con un síndrome de Down. *Arch Bronconeumol* 2002; 38: 77-80.
44. Franco P, Seret N, Van Hees JN, Scaillet S, Vermeulen F, Groswasser J et al. Decreased arousals among healthy infants after short-term sleep deprivation. *Pediatrics* 2004; 114: e192-7.
45. Holberg CJ, Natrajan S, Cline MG, Quan SF. Familial aggregation and segregation analysis of snoring and symptoms of obstructive sleep apnea. *Sleep Breath* 2000; 4: 21-30.
46. Gaultier C. Obstructive sleep apnea syndrome and genetics. *Rev Neurol* 2003; 159 (Supl. 11): 98-101.
47. Nixon GM, Brouillete RT. Paediatric obstructive sleep apnea. *Thorax* 2005; 60: 511-6.
48. Vennelle M, Brander PE, Kingshott RN, Rees K, Warren PM, Keeling JW et al. Is there a familial association between obstructive sleep apnoea/hypopnoea and the sudden infant death syndrome? *Thorax* 2004; 59: 337-41.
49. Hunt CE. Familial small upper airways and sleep-disordered breathing: relationship to idiopathic apparent-life-threatening events. *Pediatr Res* 2001; 50: 3-5.
50. McNamara F, Sullivan CE. Obstructive sleep apnea in infants: relation to family history of sudden infant death syndrome, apparent life-threatening events, and obstructive sleep apnea. *J Pediatr* 2000; 136: 318-23.
51. Trang H, Dehan M, Beaufils, Sacaría I, Amiel J, Gaultier C. The French congenital central hypoventilation syndrome registry: general data, phenotype and genotype. *Chest* 2005; 127: 72-9.
52. Weese-Mayer DE, Berry-Kravis EM, Zhou L, Maher BS, Silvestri JM, Curran ME et al. Idiopathic congenital central hypoventilation syndrome: analysis of genes pertinent to early autonomic nervous system embryologic development and identification of mutations in PHOX2b. *Am J Med Genet* 2003; 123A: 267-78.
53. Weese-Mayer DE, Berry-Kravis EM, Marazita ML. In pursuit (and discovery) of a genetic basis for congenital central hypoventilation syndrome. *Respir Physiol Neurobiol* 2005; 149: 73-82.
54. Berry-Kravis EM, Zhou L, Rand CM, Weese-Mayer DE. Congenital central hypoventilation syndrome: PHOX2B mutations and phenotype. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 174: 1139-44.
55. Costa JA, Pons M. Síndrome de Ondine: diagnóstico y seguimiento. *An Pediatr (Barc)* 2005; 63: 426-32.
56. Lena C, Popa D, Grailhe R, Escourrou P, Changeux JP, Adrien J. Beta 2 containing nicotinic receptors contribute to the organization of sleep and regulate putative micro-arousals in mice. *J Neurosci* 2004; 24: 5711-8.
57. Cohen G, Han Z-Y, Grailhe R, Gallego J, Gaultier C, Changeux J-P. $\beta 2$ nicotinic acetylcholine receptor subunit modulates protective responses to stress: a receptor basis for sleep-disorders breathing after nicotinic exposure. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002; 99(20): 13272-7.
58. Chong DS, Yip PS, Karlberg J. Maternal smoking: an increasing unique risk factor for sudden infant death syndrome in Sweden. *Acta Paediatr* 2004; 93: 471-8.
59. Sabogal C, Auais A, Napchan G, Mager E, Zhou BG, Suguihara C et al. Effect of respiratory syncytial virus on apnea in weaning rats. *Pediatr Res* 2005; 57: 819-25.
60. King A, Hu C, Rodríguez MM, Romaguera R, Jiang X, Piedimonte G. Exaggerated neurogenic inflammation and substance P receptor upregulation in RSV-infected weaning rats. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2001; 24: 101-7.
61. Tsutsumi H, Oshaki M, Seki K, Chiba S. Respiratory syncytial virus infection of human respiratory epithelial cells enhances both muscarinic and beta2-adrenergic receptor gene expression. *Acta Virol* 1999; 43: 267-70.
62. Tripa RA, Dakhama A, Jones LP, Barskey A, Gelfand EW, Anderson LJ. The G glycoprotein of respiratory syncytial virus depresses respiratory rates through the CX3C motif and substance P. *J Virol* 2003; 77: 6580-4.
63. Amanatidou V, Sourvinos G, Apostolakis S, Tsilimigaki A, Spandidos DA. T280M variation of the CX3C receptor gene is associated with increased risk for severe respiratory syncytial virus bronchiolitis. *Pediatr Infect Dis J* 2006; 25: 410-4.
64. Tripp RA, Dakhama A, Jones LP, Barskey A, Gelfand EW, Anderson LJ. The G glycoprotein of respiratory syncytial virus depresses respiratory rates through the CX3C motif and substance P. *J Virol* 2003; 77: 6580-4.

