

Suspiros en la respiración

Autor: Federica Serra

Tutor: Federico Davoine

Universidad de la República

Facultad de Ingeniería

Fundamentos celulares de circuitos neurales

Julio 2023

Resumen

1. Introducción

La respiración es un proceso vital para los mamíferos y se origina a través de un Generador Central de Patrones (CPG), que actúa como un “controlador” de los patrones respiratorios.

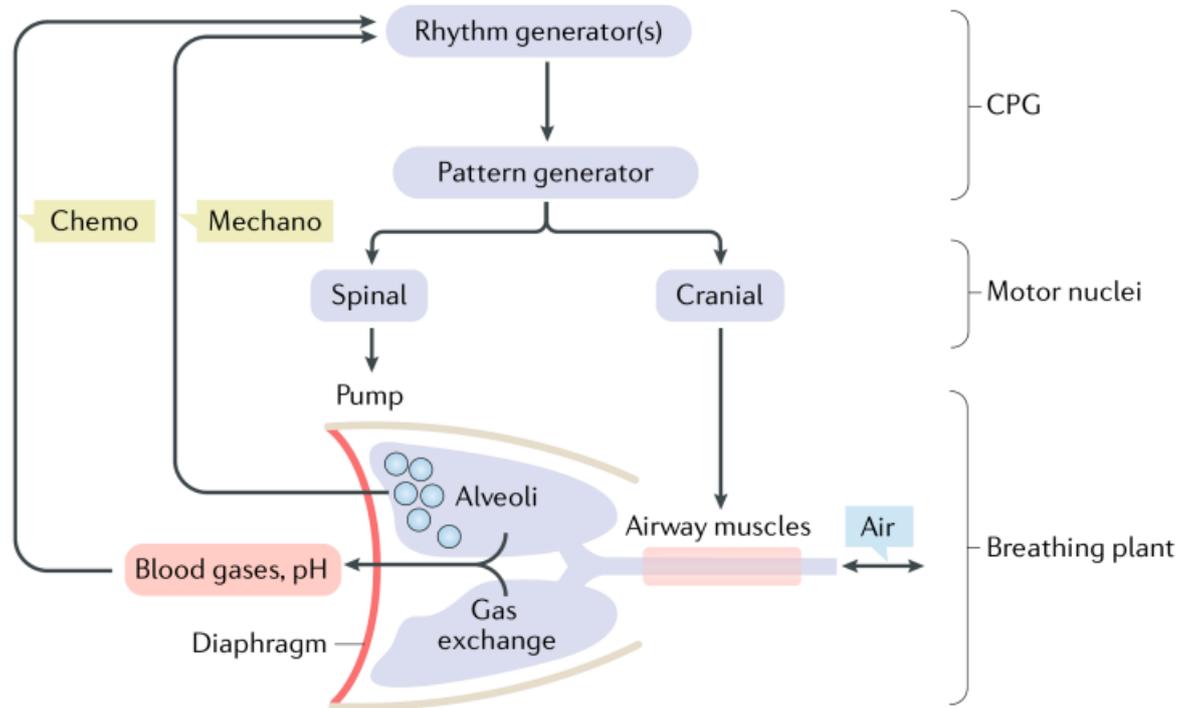


Figura 1: Circuito respiratorio [1]

En condiciones de reposo, la respiración típica sigue un patrón específico. Comienza con una fase de contracción activa de los músculos inspiratorios, principalmente el diafragma y los intercostales externos, lo que provoca la inhalación. Luego, se produce una fase espiratoria pasiva, en la que los músculos se relajan y el aire espirado sale de los pulmones de manera natural. Además, puede suceder que al final de la inhalación, se presente una tercera fase llamada postinspiración, en la que el diafragma permanece contraído y los músculos laríngeos se cierran parcialmente, enlentece el flujo de aire espiratorio.

La versatilidad de la respiración se encuentra en el Generador Central de Patrones (CPG) respiratorio, que contiene en su núcleo el “Complejo preBötzing” (preBötC), un microcircuito localizado en una región del tronco encefálico (figura 2) que desencadena el ritmo de la inspiración.

El preBötC contiene la mayoría de las neuronas relacionadas con la respiración que muestran actividad durante la fase de inspiración. Sus axones cruzan la línea media para sincronizar las neuronas en ambos lados del preBötC. Estas neuronas también proyectan conexiones hacia regiones premotoras medulares relacionadas con la respiración y, a su vez, algunas de estas regiones se proyec-

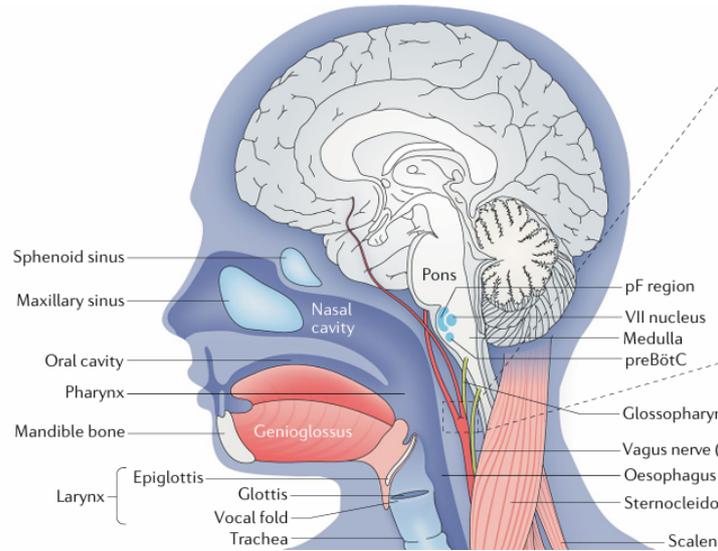


Figura 2: Ubicación del núcleo preBötC [1]

tan hacia las neuronas motoras que controlan tanto los músculos inspiratorios como aquellos que regulan la resistencia de las vías respiratorias.

Existe una hipótesis [1] la cual postula que hay dos sitios específicos cruciales para la detección de CO_2 y pH en el organismo, así como para la regulación de la espiración activa. Estos sitios son conocidos como oscilador pFL(núcleo parafacial lateral) y oscilador pFV(núcleo parafacial ventral) . Mientras que un oscilador preBötC genera el ritmo inspiratorio, el oscilador pF normalmente permanece inactivo, pero cuando se activa, genera el ritmo subyacente en la espiración activa.

El oscilador pF se encuentra ubicado adyacente a los márgenes ventrales y laterales del núcleo facial (figura 3), extendiéndose desde el límite dorsal del tracto piramidal hasta la médula espinal, abarcando lateralmente hasta el tracto trigémino espinal. Este sitio contiene interneuronas glutamatérgicas que expresan NK1R y que desempeñan un papel crucial en la función del oscilador.

Las neuronas del núcleo parafacial ventral (pFV) tienen un papel fundamental en la detección de señales relacionadas con los niveles de CO_2 y/o pH en el organismo, transmiten esta información al preBötC y a otros sitios del tronco cerebral involucrados en la regulación respiratoria.

El origen de estas neuronas proviene de células progenitoras dorsales que expresan el gen PHOX2B, y luego el gen atonal homólogo 1 (ATOH1). Durante las etapas tardías del desarrollo embrionario y en el postnatal temprano, estas neuronas del pFV generan de manera espontánea ráfagas de espiración tardía, lo que resulta en la sincronización del ritmo del preBötC y aumenta su excitabilidad[1].

El núcleo parafacial lateral (pFL) está compuesto por neuronas que, aunque no expresan PHOX2B, exhiben actividad rítmica condicional relacionada con la espiración tardía. Estas neuronas están vinculadas a la activación de la espiración activa y proyectan hacia el grupo respiratorio ventral caudal (cVRG) y, finalmente, hacia las neuronas motoras que controlan los músculos abdominales involucrados en la fase de espiración. Aunque su identidad genética no se conoce, su papel en el control del proceso respiratorio es importante para la comprensión de la regulación respiratoria en el organismo.

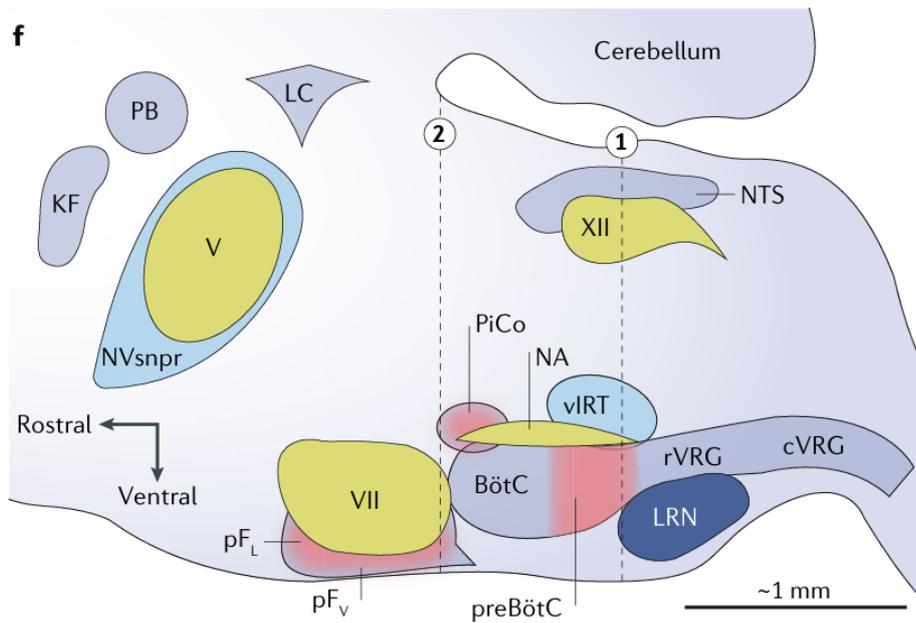


Figura 3: Ubicación de los osciladores pF y pFV [1]

El patrón motor de la respiración en los mamíferos incorpora una tercera fase, la postinspiración, que ocurre inmediatamente después de la inspiración. Durante la postinspiración, la contracción de los músculos aductores laríngeos aumenta la resistencia de las vías respiratorias y la contracción del diafragma retarda la deflación del pulmón. La postinspiración beneficia el intercambio de gases alveolares, al aumentar el tiempo que el aire permanece en los pulmones, y promueve un flujo de aire espiratorio laminar que reduce la probabilidad de colapso de las vías respiratorias. Sin embargo, esta actividad muscular postinspiratoria no es esencial para la respiración en reposo o la generación del ritmo respiratorio, ya que se detiene intermitentemente durante el sueño y bajo anestesia.

1.1. Generador central de patrones

Los generadores centrales de patrones (GCP) son redes neuronales que sin entradas sensoriales periféricas o centrales, producen salidas con patrones rítmicos. Existen tres teorías que reflejan su funcionamiento: Neuronas marcapasos (“Pacemakers”), los “half-center oscillators” y la de los “bursts and burstlets.”.

La primera teoría surgió durante la etapa inicial de identificación del preBötC que incluyó registros de neuronas voltaje-dependientes, rítmicamente activas, que se consideraron como “marcapasos”. Se determinó que estas neuronas, con propiedades similares a marcapasos, dependen de corrientes específicas como la corriente Na^+ persistente (I_{NaP}) o la corriente catiónica no específica activada por Ca^{2+} (I_{CAN}) para generar su autorritmicidad, generando así al ritmo del preBötC. Las corrientes I_{NaP} e I_{CAN} no se restringen solo a las neuronas excitatorias “marcapasos” sino que se encuentran ampliamente expresadas en todas las neuronas excitatorias y muchas neuronas inhibitorias del preBötC.

En consecuencia, cualquier modificación en estas corrientes afecta a la mayoría de las neuronas del preBötC, y no puede atribuirse únicamente a efectos en las neuronas con características de marcapasos o similares [1].

La segunda teoría se basa en el concepto de “half-centre”, que sostiene que la actividad inspiratoria regenerativa generada a través de excitaciones repetidas, alcanza un punto crítico que activa una red inhibitoria. Esta red inhibitoria provoca un reinicio en todo el sistema, seguido de un período refractario (fase espiratoria) antes de que comience la siguiente fase de inspiración. Sin embargo, los experimentos realizados en preparaciones reducidas *in vitro*, que generan de manera espontánea un patrón rítmico de actividad motora relacionada con la respiración, no respaldan completamente este modelo. Bloquear la inhibición mediada por el receptor GABA tipo A y la inhibición mediada por glicina en rebanadas de tejido rítmico no detiene ni altera la frecuencia del patrón respiratorio rítmico. Lo mismo ocurre con los bloqueadores de las corrientes de potasio mediadas por el receptor GABA tipo B, indicando que la inhibición postsináptica convencional no es necesaria para la generación del ritmo preBötC, al menos *in vitro* [1].

La tercera teoría establece que a partir de una red mayormente silenciosa, tras la inspiración, la actividad espontánea en un grupo reducido de neuronas preBötC induce actividad postsináptica en otras neuronas preBötC. Estas neuronas muestran una conectividad y excitabilidad sintonizadas, lo que permite reclutar a las otras neuronas en un proceso de realimentación positiva donde las neuronas que se activaron primero siguen activas mientras que otras neuronas se comienzan a activar hasta alcanzar su punto culminante durante la inspiración. De acuerdo con la hipótesis del grupo marcapasos de la ritmogénesis, esta excitación recurrente desencadena corrientes internas, como I_{CAN} , en las neuronas preBötC, dando lugar a una ráfaga que se expande por toda la red. Esta ráfaga, es seguida por un período refractario transitorio, debido a las corrientes salientes intrínsecas relacionadas con la actividad y por la depresión sináptica, requiriendo inhibición postsináptica.

El ciclo se reinicia cuando finaliza la refractariedad y se reanuda de forma espontánea la actividad en un pequeño grupo de neuronas, lo que reactiva el proceso de propagación. Mantenemos la idea de que una pequeña fracción de neuronas preBötC inicia cada ciclo de excitación recurrente para generar la ráfaga colectiva, y estas neuronas iniciadoras pueden variar en cada ciclo. Esta idea está respaldada por la siguiente revisión bibliográfica [1] ya que al estimular simultáneamente solo cuatro neuronas inspiratorias preBötC *in vitro* (utilizando glutamato fotolítico), se desencadena de manera fiable después de un retraso de 100-400 ms, una ráfaga en la red preBötC y una respuesta motora.

2. Suspiros

Un suspiro es una respiración larga y profunda que se conocen como una expresión de estrés, tristeza, agotamiento o alivio. Sin embargo, los suspiros más frecuentes pasan desapercibidos y ocurren espontáneamente cada varios minutos, alrededor de una docena de veces por hora. Un suspiro es un tipo de respiración diferente que es entre dos a cinco veces más grande que una respiración normal [2].

La estructura de un suspiro está compuesta por dos partes: una fase de

inspiración bimodal, donde la primera inspiración es similar a una respiración normal (eupnea), seguida por una segunda inspiración mas profunda, (Figura 4). Después de un suspiro, a menudo hay una breve pausa en la respiración, lo que se llama “apnea post-suspiro” [2].

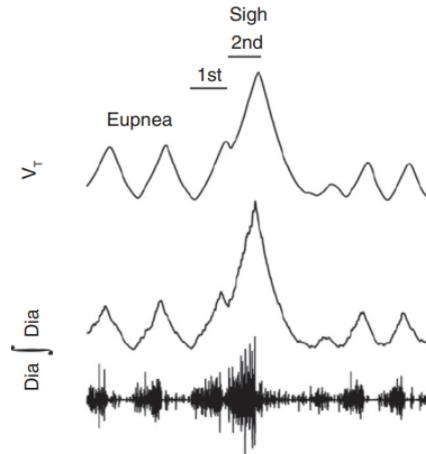


Figura 4: Estructura de un suspiro típico, en la actividad respiratoria. Se puede ver la inspiración bimodal, donde la primera inspiración no se distingue de una respiración normal y la segunda inspiración tiene un volumen mayor[2].

La razón por la que los suspiros son importantes es debido a su capacidad de ayudar a los pulmones a volver a su estado natural de resistencia y elasticidad. Esto se debe a que el pulmón está compuesto por cientos de millones de alvéolos, que son los encargados de hacer el intercambio de gases en los extremos terminales del tracto respiratorio. Durante la respiración normal, los alvéolos colapsan espontáneamente y los suspiros revierten el colapso alveolar.

2.1. ¿Cómo se generan los suspiros fisiológicos?

Un suspiro fisiológico se genera en el Complejo preBötzinger (preBötC), donde se genera el ritmo normal de la respiración. Dentro del preBötC, hay un grupo pequeño de neuronas que expresan receptores de una familia de neuropéptidos¹ llamada bombesina. Estas neuronas son esenciales para generar suspiros y pueden hacerlo mediante la recepción de señales de otros tipos de neuronas en el sistema de control respiratorio[2].

Las señales peptidérgicas, como la neuromedina B (NMB) y el péptido liberador de gastrina (GRP), son transmitidas desde otras áreas del sistema de control respiratorio y recibidas por estas neuronas. Juntas, estas neuronas forman un circuito neural en el centro de control para los suspiros.

Existen dos tipos de receptores periféricos, llamados mecano-receptores y quimio-receptores, que ayudan a modular los suspiros espontáneos.

Los mecano-receptores se encuentran en los pulmones y detectan los cambios en el volumen pulmonar y la presión. Cuando los alvéolos colapsan, estos receptores envían señales al cerebro a través de un nervio llamado vago, informando sobre el colapso alveolar[2].

¹Los neuropéptidos son pequeñas proteínas o polipéptidos que funcionan como neurotransmisores en el sistema nervioso y actúan generalmente mediante receptores acoplados a la proteína G.

Los quimio-receptores, por otro lado, detectan la hipoxia, que es una condición en la que el cerebro no recibe suficiente oxígeno. Durante el colapso alveolar, cuando el intercambio de gases en los pulmones disminuye, la sangre con bajos niveles de oxígeno llega a estos quimio-receptores. Esto activa los receptores, fortaleciendo la señal que induce los suspiros en el cerebro y aumentando la frecuencia de los suspiros como una respuesta para mejorar la oxigenación[2].

2.2. El circuito de control de los suspiros

Los resultados hallados en el artículo llamado “The peptidergic control circuit for sighing” [3] demuestran que los suspiros están controlados por dos vías paralelas de neuropéptidos de gran tamaño, pertenecientes a la familia bombesina, conocidos como NMB y GRP. Estos neuropéptidos son importantes para la comunicación entre los centros clave de control respiratorio en la médula espinal.

Unos 200 grupos de neuronas que expresan NMB y alrededor de 30 neuronas que expresan GRP se proyectan hacia el preBötC, formando parte de un núcleo central en un circuito peptidérgico que controla los suspiros. La activación de estas neuronas incrementa drásticamente la frecuencia de los suspiros, mientras que la inhibición o eliminación de los receptores correspondientes tiene el efecto contrario, eliminando efectivamente la ocurrencia de suspiros.

Estas neuronas productoras de neuropéptidos, en combinación con otras neuronas NTS y PBN que expresan GRP, integran las áreas encargadas de monitorear el estado fisiológico y emocional. Cuando se activan, liberan NMB y/o GRP, estimulando las neuronas en el preBötC con receptores correspondientes, desencadenando así suspiros y transformando las respiraciones normales en suspiros, caracterizados por una amplitud mayor. Esta liberación repentina de neuropéptidos genera una segunda señal inspiratoria en el preBötC, contribuyendo a la singularidad de los suspiros.

Un detalle crucial es que este circuito de suspiros es altamente preciso, ya que su manipulación no afecta significativamente otros aspectos de la respiración a corto plazo.

Además, se destaca la relevancia de un receptor de glutamato que influye en la sincronización de los suspiros, indicando que los mecanismos que subyacen a la ráfaga de suspiros difieren de los que regulan la respiración regular[4].

Múltiples neuromoduladores, como los receptores de glutamato, la sustancia P, la norepinefrina y la acetilcolina, influyen en la frecuencia de los suspiros, lo que sugiere una interacción compleja y coordinada de estos neuromoduladores en el control de la respiración y los suspiros, probablemente en colaboración con otras regiones cerebrales [4].

Es importante destacar que la generación de suspiros implica mecanismos neuronales distintos de los involucrados en la respiración normal. Uno de estos mecanismos es la dependencia de un canal de calcio llamado P/Q, cuya inhibición elimina los suspiros sin afectar la respiración normal. Los estudios en ratones con genes modificados para carecer de estos canales confirman esta idea. Aunque estos ratones pueden continuar respirando normalmente, eventualmente enfrentan complicaciones graves debido a la incapacidad de generar suspiros, lo que resulta en neumonía y atelectasia [4].

3. Conclusiones

En conclusión, los suspiros, a pesar de ser eventos simples y pasados por alto en nuestra vida diaria, juegan un papel crucial en la regulación de la respiración y la salud pulmonar. A través de su estructura bimodal de inspiración y el complejo circuito neural en el Complejo preBötzinger (preBötC), ayudan a mantener la elasticidad de los pulmones y a revertir el colapso alveolar, lo que es esencial para un intercambio de gases eficiente.

La investigación sobre los mecanismos de generación de suspiros proporcionó una comprensión más profunda de la red de neuronas, neuropéptidos y reguladores implicados en la respiración. También es interesante ver como el circuito de generación de suspiros está diseñado para generar suspiros sin afectar significativamente la respiración normal.

A medida que la investigación continúa avanzando, es probable que se descubra más sobre los mecanismos exactos de generación de suspiros y su interacción con otros procesos fisiológicos. Estas investigaciones podrían tener implicaciones importantes para la comprensión y el tratamiento de afecciones respiratorias y neurológicas.

Bibliografía

- [1] C. A. Del Negro, G. D. Funk, and J. L. Feldman, “Breathing matters,” *Nature Reviews Neuroscience*, vol. 19, no. 6, p. 351, 2018.
- [2] P. Li and K. Yackle, “Sighing,” *Current Biology*, vol. 27, no. 3, pp. R83–R102, February 6 2017.
- [3] P. Li, W. A. Janczewski, K. Yackle, K. Kam, S. Pagliardini, M. A. Krasnow, and J. L. Feldman, “The peptidergic control circuit for sighing,” *Nature*, vol. 530, no. 7590, pp. 293–297, 2016.
- [4] L. J. Severs, E. Vlemincx, and J.-M. Ramirez, “The psychophysiology of the sigh: I: The sigh from the physiological perspective,” *Biol Psychol*, vol. 170, p. 108313, 2022.