

Función respiratoria en la senectud

Manuel Oyarzún G.

Pulmonary function in aging

Aging generates four important changes in the structure and function of the respiratory system. There is a reduction in the elastic recoil of the lung causing "senile emphysema", a condition characterized by reduction in the alveolar surface area without alveolar destruction, which is associated with hyperinflation, increased lung compliance and reduction in alveolar-capillary diffusing capacity. There is a decrease in the compliance of the chest wall, due to calcification of its articulations, dorsal kyphosis and "barrel chest". There is a decrease in the strength of respiratory muscles which correlates with cardiac index, nutritional status and hyperinflation, and there is a reduction in the ventilatory response to hypoxia and hypercapnia as well as in the perception of increased airway resistance. The increased static lung compliance combined with the decreased chest wall compliance leads to an increase in the functional residual capacity with aging. On the other hand, the loss of alveolar and airways elastic recoil combined with the reduction in the strength of the expiratory muscles, leads to an increase in residual volume and decreased maximal expiratory airflow rates and vital capacity. Despite these changes, the respiratory system maintains an adequate gas exchange at rest and during exercise during the whole life span, showing a normal PaCO₂ and a slight decline in PaO₂ (-0,3 mmHg per year) which is attenuated to become almost undetectable over the age of 70 (Rev Méd Chile 2009; 137: 411-8). (Key words: Aged; Respiratory function tests; Ventilation-perfusion ratio)

Recibido el 28 de diciembre, 2007. Aceptado el 7 de abril, 2008.

Trabajo parcialmente financiado por Proyecto Multicéntrico de la Sociedad Chilena de Enfermedades Respiratorias.

Laboratorio de Investigaciones Respiratorias, Programa de Fisiopatología, Instituto de Ciencias Biomédicas, Facultad de Medicina, Universidad de Chile. Santiago de Chile.

Según la Real Academia Española, la "senectud" se refiere al período de la vida que comúnmente empieza a los 60 años¹. En Chile el mejoramiento de las condiciones de vida de su población, de la nutrición, urbanización, escolaridad, saneamiento básico y cobertura de los sistemas de salud, unido a los importantes avances de la medicina, son sindicados como los

responsables del descenso de la mortalidad general y del aumento de la esperanza de vida al nacer desde 57 años en 1960 a 76 años en la actualidad². Estas cifras explican el proceso de envejecimiento que estamos presenciando en la población nacional. Si en 2002 los habitantes mayores de 60 años representaban 11,4% de la población de Chile, para 2005 se ha estimado que los mayores de 60 años constituyeron 21,6% de la población total, existiendo tan solo 6 niños por cada 10 adultos mayores². Ante tales estimaciones la atención médica y social de los adultos mayores representa un desafío creciente para nuestra sociedad, siendo cada vez más urgente y necesario para los

Correspondencia a: Dr. Manuel Oyarzún G. Laboratorio de Investigaciones Respiratorias, Programa de Fisiopatología, Instituto de Ciencias Biomédicas, Facultad de Medicina, Universidad de Chile. Fono: 2741560. E mail: moyarzun@med.uchile.cl

profesionales de la salud conocer la fisiología del envejecimiento de los diversos sistemas y los mecanismos que llevan a su génesis.

En el sistema respiratorio los cambios generados por el proceso de envejecimiento se explican por la disminución lenta y progresiva de diversos factores³: a) la presión de retracción elástica del pulmón; b) la distensibilidad de la pared torácica; c) la fuerza de los músculos respiratorios; d) la respuesta a la hipoxia y a la hipercapnia y e) la percepción del aumento de la resistencia de las vías aéreas.

a) Disminución de la presión de retracción elástica del pulmón. La presión de retracción elástica en el pulmón está determinada principalmente por las fibras elásticas del tejido pulmonar y por la tensión superficial del líquido que recubre el interior de los alvéolos. Puesto que con el envejecimiento no se han detectado alteraciones significativas del surfactante pulmonar, ni en las células que lo producen (células de Clara y alveolares tipo II)³, la disminución de la presión de retracción elástica (-0,1 a -0,2 cm de H₂O /año desde los 16 años de edad)⁴, ha sido atribuida a cambios en la configuración del colágeno y a la presencia de pseudoelastina. Esta alteración genera un aumento de la distensibilidad pulmonar (aumento del volumen de aire movilizado en el pulmón por unidad de cambio de presión intrapleural), que es una característica del pulmón senil⁵ y también del llamado "enfisema senil", en el cual la relación superficie alveolar/volumen alveolar, disminuye sin que se evidencie destrucción de los alvéolos, ya que la relación peso pulmonar/peso corporal se mantiene constante. La superficie alveolar decrece en -0,27 m² por año de edad. Por otra parte, la disminución de la presión de retracción elástica del pulmón, favorece el cierre prematuro de las vías aéreas pequeñas (<2 mm de diámetro) y el consiguiente aumento del volumen de cierre³. Como consecuencia de ello se produce una disminución de la relación ventilación/perfusión (V'/Q') y de los flujos espiratorios. Es interesante señalar que en la cepa de ratones SAM P2 que sufren un envejecimiento acelerado, se ha encontrado que la curva presión-volumen de los pulmones aislados se desplaza hacia la izquierda en relación a los controles y aumenta significativamente la constante experimental "k" que describe

la forma de la curva presión-volumen de los pulmones aislados⁶.

b) Disminución de la distensibilidad del tórax. Esta ha sido atribuida a varias causas siendo las principales las calcificaciones articulares especialmente las costo vertebrales y de los discos intervertebrales. Por otra parte, el tórax cambia de forma por la osteoporosis y también por la ocurrencia de aplastamientos vertebrales (frecuencia estimada en 2,5% y 7,5% en mujeres entre 60 y 80 años) y por fracturas vertebrales parciales detectadas en más de 50% de las mujeres inglesas mayores de 75 años⁷. Ambas alteraciones son subclínicas y sólo son detectadas con radiología. En hombres la frecuencia de fracturas vertebrales subclínicas también aumenta con el envejecimiento, pero en mucho menor porcentaje que en mujeres⁷. Por otro lado, la cifosis en diversos grados, afecta hasta 77% de las personas mayores de 75 años⁸. En conjunto, las alteraciones torácicas descritas generan el "tórax en tonel".

Los cambios en la distensibilidad del pulmón y del tórax hacen que en un adulto mayor en el momento de la inspiración la fuerza de los músculos inspiratorios deba vencer no sólo la resistencia elástica del pulmón, sino también la resistencia elástica del tórax, ya que a diferencia de lo que ocurre en un adulto joven, el tórax del senescente tiende a retraerse en la inspiración. Esto hace aumentar la capacidad residual funcional en relación al adulto joven, colocando al pulmón en una situación de hiperinflación y de desventaja mecánica para los músculos inspiratorios, hecho que ha sido explicado extensamente en la hiperinflación de pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica⁹. El descenso y eventual "aplanamiento" del diafragma aumenta su radio de curvatura, lo cual disminuye la presión diafragmática, según la ecuación de Laplace: $P = 2T/r$ (P = presión diafragmática; T = tensión superficial y r = radio de curvatura).

Por otra parte, la hiperinflación produce aumento de la capacidad residual funcional, del volumen residual y disminución de la capacidad vital y de la capacidad inspiratoria¹⁰. Un estudio reciente demostró que esta última decrece 28 y 24 ml/año en hombres y mujeres, respectivamente¹⁰.

La capacidad vital forzada (CVF) y el volumen espiratorio forzado en el primer segundo (VEF₁),

luego de alcanzar su valor máximo entre los 20 y 25 años disminuyen con la edad¹¹. Según las ecuaciones para predecir los valores normales de CVF y VEF₁ en población nacional¹²⁻¹⁴, la CVF disminuye entre 14 y 25 ml/año y el VEF₁ entre 20 y 29 ml/año (Tabla 1). La capacidad pulmonar total se mantiene estable en los adultos mayores, si es ajustada por la talla, la cual tiende a disminuir en los senescentes. Por su parte los flujos espiratorios máximos obtenidos en la curva flujo-volumen son significativamente menores en los mayores de 60 años que en los jóvenes¹⁵.

c) *Disminución de la fuerza de los músculos respiratorios*¹⁶. Los factores involucrados en esta disminución son múltiples. Los factores propios del músculo que explican este decremento serían la hipoplasia de fibras musculares y la disminución del número de neuronas periféricas, interferencias en el transporte activo del ión calcio en el retículo sarcoplásmico, la disminución de la síntesis de miosina de cadena pesada y la disminución de la generación de ATP mitocondrial³. A estos factores musculares se agrega la deformación del tórax “en tonel”, que rigidiza la caja torácica y el aumento de la capacidad residual funcional, que deja a los músculos inspiratorios en desventaja mecánica. Otros factores contribuyentes a la disminución de la fuerza de los músculos respiratorios son la desnutrición, la disminución del índice cardíaco y las alteraciones neurológicas, especialmente cerebro-vasculares que se presentan en la senectud.

d) *Cambios en el control de la respiración*. En reposo, se ha descrito la disminución de la respuesta ventilatoria a la hipoxia y a la hipercapnia en adultos mayores³. En el estudio de Kronenberg y Drage¹⁷ cuando la PO₂ alveolar disminuyó bruscamente a 40 mmHg, la ventilación en adultos jóvenes alcanzó a 40 L/min, en tanto que en adultos mayores sólo alcanzó a 10 L/min. En estos mismos sujetos¹⁷, el aumento de la PCO₂ alveolar a 55 mmHg produjo una menor hiperventilación en los adultos mayores (2 L/min) que en los adultos jóvenes (3,4 L/min). Por su parte, en adultos mayores comparados con jóvenes, la presión de oclusión (P_{0,1}) disminuye en alrededor de 50% en hipoxia y en alrededor de 60% en hipercapnia¹⁸. La P_{0,1} es un índice sensible del comando respiratorio ya que representa la presión desarrollada en los primeros 100 milisegundos después de ocluir la vía respiratoria.

En ejercicio, se ha encontrado un aumento de la razón ventilación/producción de CO₂ (equivalente ventilatorio a la producción de CO₂) lo cual es generado por un aumento de la relación V/Q' que tiende a aumentar la relación volumen del espacio muerto/volumen corriente¹⁹.

En el sueño, la prevalencia de apnea aumenta con la edad²⁰. Los resultados de los estudios de prevalencia del síndrome de apnea del sueño (SAS) dependen de la definición de los episodios de apnea/hipopnea y de las características de la población analizada. Si en hombres de mediana edad se usa un criterio amplio de SAS (más de 5 apneas/hipopneas por hora de sueño) la preva-

Tabla 1. Disminución de la capacidad vital forzada (CVF) y del volumen espiratorio forzado en el 1^{er} segundo (VEF₁) en función de la edad según las ecuaciones de referencia obtenidas en tres estudios en población chilena

Referencia	sexo	n	rango edad	Disminución (ml/ año de edad)	
				CVF	VEF ₁
Gutiérrez et al (1996) ¹²	M	150	>19	-14,3	-24
	F	255	>21	-20,5	-26,4
Contreras et al (2002) ¹³	M	211	19-68	-22,2	-27,9
	F	312	20-66	-16,5	-19,8
Pérez-Padilla (2007) ^{14*}	M	635	40-90	-24,9	-29,1
	F	271	40-90	-23,2	-23,9

*Estudio en población latinoamericana incluyó a 102 chilenos, 60 de sexo masculino (M) y 42 de sexo femenino (F).

lencia es de 24%. Si el criterio es exigente (10 o más episodios de apnea/hipopnea por hora de sueño más somnolencia diurna) la prevalencia baja a 1,5%²⁰. En una muestra aleatoria de 5.105 hombres de 20 a 100 años de edad²¹ se demostró que el índice de apnea/hipopnea del sueño y la proporción de apneas centrales aumentan en forma continua con la edad. Sin embargo, la prevalencia del síndrome clínico de apnea-hipopnea obstructiva del sueño (SAHOS) llega a su cúspide (5,4%) entre los 50 y 59 años de edad, bajando a 4,2% entre los 60 y 69 años y a 2,5% en los de 70 o más años²¹. Además encontraron que el SAHOS del senescente tiene caídas oximétricas menos graves con las apneas que en los más jóvenes, especialmente en aquellos con índices de apnea-hipopnea más elevados. En resumen, durante el sueño la prevalencia de apnea tiende a aumentar con la edad, sin embargo, la gravedad de la apnea tiende a decrecer.

La frecuencia de SAS puede ser aún más frecuente en presencia de enfermedad de Alzheimer o de trastornos cognitivos²².

e) Disminución de la percepción del aumento de la resistencia de las vías aéreas. Los adultos mayores disminuyen su percepción a la broncoconstricción causada por metacolina³. Este hecho es llamativo y ha puesto en evidencia que los seres humanos al alcanzar la tercera edad disminuirían su percepción de la disnea por obstruc-

ción de las vías aéreas, situación que podría tener interés no sólo en síndromes bronquiales obstructivos, sino también frente a situaciones en que hay trastornos de la deglución que favorecen la aspiración de alimentos.

*Depuración mucociliar*²³. La mayoría de las publicaciones indican que la depuración mucociliar disminuye en función de la edad. El epitelio bronquial de los adultos mayores examinado in vitro tiene disminuida la frecuencia del batimiento ciliar. Además, en no fumadores la velocidad de desplazamiento del mucus traqueal de los adultos mayores es cerca de la mitad de la observada en adultos jóvenes (5,8 versus 10,1 mm/min). Esta reducción del transporte mucociliar sumada a algunas de las modificaciones del sistema respiratorio ya mencionadas, como la disminución de la fuerza de los músculos respiratorios (que hace a la tos menos efectiva), la rigidez torácica, la disminución de la respuesta ventilatoria a la hipoxemia e hipercapnia y la menor percepción de la obstrucción bronquial, explicarían la mayor susceptibilidad del sistema respiratorio de los senescentes a la contaminación aérea²⁴.

Intercambio gaseoso alvéolo capilar. La capacidad de difusión medida con el método de la respiración única de monóxido de carbono ($D_{LCO_{SB}}$) disminuye linealmente con los años de edad (0,20 a 0,32 ml/min/mmHg/año en los hombres y algo

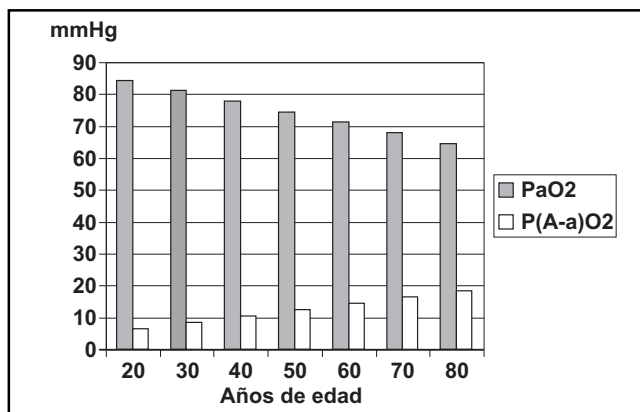


Figura 1. Presión arterial de O₂ (PaO₂) y diferencia alvéolo-arterial de O₂ (P[A-a]O₂) según la edad. Los valores de referencia de la PaO₂ fueron calculados utilizando la ecuación propuesta por Cruz y Moreno³², en tanto que la ecuación de Mellemegaard²⁷ fue utilizada para calcular los valores promedio de (P[A-a]O₂). Ver Tabla 3.

menos en las mujeres)²⁵. Sin embargo, el volumen de sangre capilar pulmonar permanece constante. Por lo tanto, la disminución de la DLCO en función de la edad, ha sido explicada porque disminuye el área de intercambio gaseoso alvéolo-capilar²⁵.

Mediciones de la distribución de la relación V/Q' utilizando gases inertes en 12 personas sanas de 21 a 60 años de edad, demostraron un progresivo deterioro de la distribución V/Q' en los de mayor edad. La desviación estándar de la distribución aumentó al doble (0,43 vs 0,85) en sujetos de 60 versus aquellos de 20 años²⁶. Este deterioro de la distribución de la relación V/Q' es consistente con la disminución de la PaO₂ en estas edades de la vida. Diversos estudios^{25,27-30} han encontrado una relación inversa entre PaO₂ y edad desde 20 años. La PaO₂ disminuye 0,27 a 0,42 mmHg/año (Tabla 2). Para calcular el valor de referencia de la PaO₂ en habitantes de Santiago, una estandarización nacional de la gasometría arterial en reposo³¹ recomendó utilizar en adultos mayores de 18 años la ecuación de Cruz y Moreno³²:

$$PaO_2 \text{ (mmHg)} = 91 - 0,33 \cdot (\text{años de edad})$$

Para estimar el valor de referencia de la diferencia alvéolo-arterial de O₂ (P [A-a] O₂) la citada estandarización nacional de la gasometría³¹ recomendó utilizar la ecuación de Mellemggaard²⁷:

$$P [A-a] O_2 = 2,5 - 0,20 \cdot (\text{años de edad})$$

Los valores obtenidos con estas dos ecuaciones (Figura 2) se extrapolaron hasta los 80 años³¹. Sin

embargo, las gasometrías en sujetos sanos de 90 y más de 100 años han detectado que en >70 a 75 años los valores de la PaO₂ medidos^{30,33,34}, son mayores que los calculados por estas ecuaciones y que en edades >70-75 años, no existe una correlación significativa entre PaO₂ y los años de edad^{33,34} (Tabla 3). En estos segmentos etáreos tampoco se encontró correlación entre edad y P [A-a] O₂, aunque este gradiente es mucho más alto que en el adulto joven (promedio 33 ± 4,5 mmHg entre 69 y 104 años de edad³³).

¿A qué se debería esta atenuación de la disminución de la PaO₂? Lo más plausible es que se debería a un proceso de selección natural que experimentan quienes sobrevivieron hasta alcanzar una edad tan avanzada³⁰.

En personas de menos de 75 años, la PaO₂ estaría correlacionada además de la edad, con el índice de masa corporal (IMC = peso corporal/talla²) y con la PaCO₂ según Cerveri et al³⁰ de acuerdo a la siguiente ecuación:

$$PaO_2 \text{ (mmHg)} = 143,6 - 0,39 \cdot (\text{años de edad}) - 0,56 \text{ IMC} - 0,57 \text{ PaCO}_2$$

Sin embargo, en las personas de más de 75 años la PaO₂ no se correlaciona con el IMC ni con la PaCO₂³⁰. Posteriormente en personas entre 69 y 104 años³³, se ha detectado que a diferencia de lo que ocurre en jóvenes, el nivel de PaCO₂ no modifica la PaO₂ (Figura 3). Lo cual sugiere que en estas edades la hiperventilación empeora la distribución de la relación V/Q'³³.

A diferencia de la PaO₂, la PaCO₂ presenta escasa variación en los adultos sanos, no correla-

Tabla 2. Estudios que determinaron ecuaciones para predecir la PaO₂ según edad

Referencia	Sujetos (n)	Rango de edad (años)	Ecuación PaO ₂ (mmHg) =
Mellemggaard (1966) ²⁷	80	15-75	104,2 - Edad · 0,27
Sorbini et al (1968) ²⁸	152	14-84	109 - Edad · 0,43
Murray (1976) ²⁵	2.233	>20	100,1 - Edad · 0,32
Sigaard-Andersen (1990) ²⁹	35	19-65	92,85 - Edad · 0,48
Cerveri et al, (1996) ³⁰	144	40-74	108,75 - Edad · 0,39

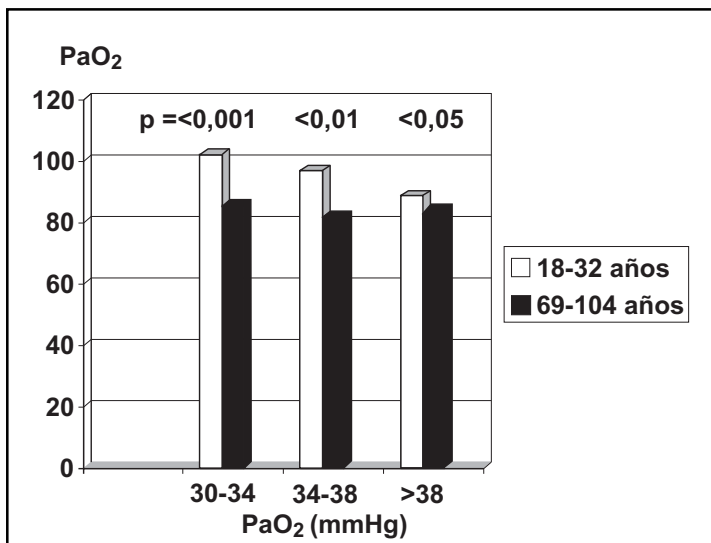


Figura 2. PaO₂ en 51 adultos jóvenes y en 70 personas mayores de 69 años subdivididos según su PaCO₂. Gráfico elaborado con datos publicados por Guénard y Marthan³³. En el grupo de menor edad se aprecia una disminución del valor promedio de la PaO₂ en relación al aumento de la PaCO₂. En los mayores de 69 años el promedio de la PaO₂ se mantiene sobre 80 mm Hg a pesar de las variaciones de la PaCO₂. Nótese que las diferencias de PaO₂ entre adultos jóvenes y mayores fueron significativas en los tres niveles de PaCO₂.

Tabla 3. Valores de PaO₂ en adultos mayores de 70 años de edad

Referencia	Sujetos (n)	Rango de edad	PaO ₂ (mmHg)*	DS [#]
Delclaux et al (1994) ³⁴	274	65-100	75	11
Cerveri et al (1995) ³⁰	50	75-90	83,4	9,15
Guénard&Marthan(1996) ³³	74	69-104	84	7,5

*: promedios de PaO₂ ; #: DS: desviación estándar

cionándose con la edad ni con el IMC. Hecho notable si se considera que la respuesta ventilatoria a la hipercapnia disminuye en la senectud²⁵.

Capacidad aeróbica. El consumo máximo de O₂ (V'O_{2máx}) alcanza su cúspide entre los 20 y los 25 años y luego disminuye alrededor de 21 ml de O₂ por año³⁵, bajando más en los sedentarios. La declinación del V'O_{2máx} con la edad está determinada fundamentalmente por la disminución del

gasto cardíaco y de la masa muscular. El envejecimiento del sistema respiratorio sería un factor menos importante por la gran reserva respiratoria (de ventilación e intercambio gaseoso) que tiene una persona sana³⁶. El V'O₂ resulta del producto entre gasto cardíaco y diferencia arterio-venosa en el contenido de O₂ (principio de Fick). A su vez el gasto cardíaco resulta del producto entre el volumen expulsivo sistólico del ventrículo izquierdo y la frecuencia cardíaca. Como el aumento de la

frecuencia cardíaca es el principal mecanismo de aumento del gasto cardíaco, resulta entonces que la disminución de la frecuencia máxima ($F_{c_{máx}}$) en función de la edad ($F_{c_{máx}} = 220 - \text{años de edad}$), sería el principal factor determinante de la disminución del $\dot{V}O_{2máx}$ en el senescente. Finalmente, la concentración sanguínea de O_2 depende de la concentración de la hemoglobina, su capacidad de combinarse con O_2 y su porcentaje de saturación con O_2 (que a su vez es función de la PO_2). La hipoxemia fisiológica de la vejez afectaría aunque en un grado menor a la saturación de la hemoglobina con O_2 ya que la PaO_2 se mantendría en la meseta de la curva de disociación³⁶.

Obtención de valores normales en sujetos de avanzada edad. Debido a las enfermedades que afectan a la senectud y que modifican la función de órganos como los del sistema cardiovascular, del sistema neuro-muscular o alteran entre otros el metabolismo energético, el riñón o el balance ácido-base, cuya disfunción afecta la fisiología respiratoria o la correcta ejecución de las pruebas de función pulmonar, es difícil seleccionar indivi-

duos sanos de edad avanzada para obtener valores fisiológicos de referencia. La mayoría de las tablas de valores de referencia carece de un número adecuado de sujetos en la senectud, lo que explica que habitualmente se extrapolen a la población de edad avanzada valores obtenidos en sujetos más jóvenes.

Conclusión. A pesar de todas las modificaciones que experimenta el sistema respiratorio en el proceso de envejecimiento y que lo harían más vulnerable a las noxas ambientales, el sistema es capaz de mantener un adecuado intercambio gaseoso en reposo y ejercicio durante toda la vida, manteniendo estable la $PaCO_2$, en tanto que la PaO_2 desciende suavemente (-0,3 mmHg/año) desde los 18 hasta los 70 a 74 años, edad en que este descenso se atenúa o se haría indetectable.

Agradecimientos

Al Sr. José Fernández M., Biblioteca Central, Facultad de Medicina, Universidad de Chile y al Dr. Oscar Carrasco A., Instituto Nacional del Tórax por su valioso apoyo bibliográfico.

REFERENCIAS

1. Real Academia Española. "Diccionario de la lengua española" Ed Espasa Calpe 22ª Edición. Madrid, 2001; 2046.
2. MAZZEI M. Envejecimiento poblacional en Chile y América Latina. *Rev Chil Salud Pública* 2003; 7: 104-5.
3. JANSSENS JP, PACHE JC, NICOD LP. Physiological changes in respiratory function associated with ageing. *Eur Respir J* 1999; 13: 197-205.
4. TURNER J, MEAD J, WOHL M. Elasticity of human lungs in relation to age. *J Appl Physiol* 1968; 25: 664-71.
5. LISBOA C, FERRETTI R, ALLENDE M, TAUCHER E. El pulmón senil. *Rev Méd Chile* 1967; 95: 199-205.
6. TERAMOTO S, FUKUCHI Y, UJIMA Y, TERAMOTO K, OKA T, ORIMO H. A novel model of senile lung: senescence accelerated mouse (SAM) *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 50: 238-44.
7. GUNBY MC, MORLEY JE. Epidemiology of bone loss with aging. *Clin Geriatr Med* 1994; 10: 557-71.
8. EDGE J, MILLARD F, REID L. The radiographic appearance of chest in persons of advanced age. *Br J Radiol* 1984, 37: 769-74.
9. LISBOA C, BORZONE G, DÍAZ O. Hiperinflación en la enfermedad pulmonar obstructiva crónica: importancia funcional y clínica. *Rev Chil Enf Respir* 2004; 20: 9-20.
10. LISBOA C, LEIVA AQ, PINOCHET R, REPETTO P, BORZONE G, DÍAZ O. Valores de referencia de la capacidad inspiratoria en sujetos sanos no fumadores mayores de 50 años. *Arch Bronconeumol* 2007; 43: 485-9.
11. KNUDSON RJ, LEBOWITZ MD, HOLBERG CI, BURROWS B. Changes in the normal maximal expiratory flow-volume with growth and aging. *Am Rev Respir Dis* 1983; 127: 725-34.
12. GUTIÉRREZ M, RIOSECO F, ROJAS A, CASANOVA D. Determinación de valores espirométricos en una población chilena normal mayor de 5 años a nivel del mar. *Rev Méd Chile* 1996; 124: 1295-306.
13. CONTRERAS G, ANTOINE J, CUMSILLE F, MILLER A. Valores de referencia para espirometría en población adulta del área metropolitana de Chile. *Rev Chil Enf Respir* 2002; 18: 295 (Resumen).
14. PÉREZ-PADILLA R, VALDIVIA G, MUIÑO A, LÓPEZ MV, MÁRQUEZ MN, MONTES DE OCA M ET AL. Valores de referencia espirométrica en 5 grandes ciudades de Latinoamérica para sujetos de 40 o más años de edad. *Arch Bronconeumol* 2006; 42: 317-25.
15. FOWLER RW, PLUCK RA, HETZEL MR. Maximal expiratory flow-volume curves in Londoners aged 60 yrs and over. *Thorax* 1987; 42: 173-82.

16. ENRIGHT PL, KRONMAL RA, MANOLIO TA, SCHENKER MB, HYATT RE. respiratory muscle strenght in the elderly: correlates and reference values. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 149: 430-8.
17. KRONENBERG R, DRAGE G. Attenuation of the ventilatory and heart rate frequency response to hypoxia and hypercapnia with aging in normal man. *J Clin Invest* 1973; 52: 1812-9.
18. PETERSON DD, PACK AI, SILAGE DA, FISHMAN AP. Effects of aging on ventilatory and occlusion pressure responses to hypoxia and hypercapnia. *Am Rev Respir Dis* 1981; 124: 387-91.
19. BRISCHETTO MJ, MILLMAN RP, PETERSON DD, SILAGE DA, PACK AI. Effect of aging on ventilatory response to exercise and CO₂. *J Appl Physiol* 1984; 56: 1143-50.
20. STRADLING JR, DAVIES RJO. Sleep 1: Obstructive apnoea/hypopnoea syndrome: definitions, epidemiology, and natural history. *Thorax* 2004; 50: 73-8.
21. BIXLER EO, VGONIZAS AN, TEN HAVE T, TYSON K, KALES A. Effects of age on spleep apnea in men I. Prevalence and severity. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157: 144-8.
22. ANCOLI-ISRAEL S, COY T. Are breathing disturbances in elderly equivalent to sleep apnea syndrome? *Sleep* 1994; 17: 77-83.
23. HOUTMEYERS E, GOSSELINK R, GAYÁN-RAMÍREZ G, DECRA-MER M. Regulation of mucociliary clearance in health and disease. *Eur Respir J* 1999; 13: 1177-88.
24. VIEGI G, SANDSTRÖM T. Air pollution effects in the elderly. *Eur Respir J* 2003; 21(Suppl 10): 1s-95s.
25. MURRAY JF. Aging. En: Murray JF ed: *The normal lung*. Filadelfia. WB Saunders 1976; 339-60.
26. WAGNER PD, LARAVUSO RB, UHL RR, WEST JB. Continuous distributions of ventilation-perfusion ratios in normal subjects breathing air and 100% O₂. *J Clin Invest* 1974; 54: 54-8.
27. MELLEMGAARD K. The alveolar-arterial oxygen difference: its size and components in normal man. *Acta Physiol Scand* 1966; 67: 12-20.
28. SORBINI A, GRASSI B, SOLINAS E, MUISEAN G. Arterial oxygen tension in relation to age in healthy subjects. *Respiration* 1968; 25: 3-13.
29. SIGAARD-ANDERSON O, WIMBERLEY PD, FOGH-ANDERSEN N, GOTHEN JH. Arterial oxygen status determined with routine pH/blood gas equipment and multi-wavelength hemoximetry: reference values, precision and accuracy. *Scand J Clin Lab Invest* 1990; 50 (Suppl 203): 57-66.
30. CERVERI I, ZOIA MC, FANFULLA F, SPAGNOLATTI L, BERRYAH L, GRASSI N, TINELLI C. Reference values of arterial oxygen tension in the middle-aged and elderly. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152: 934-41.
31. ANCIC P, SÁNCHEZ I, DÍAZ O. Estandarización de los gases arteriales en reposo. *Rev Chil Enf Respir* 1996; 12: 156-83.
32. CRUZ E, MORENO R. *Aparato respiratorio. Fisiología y clínica*. Santiago. Publicaciones Técnicas Mediterráneo. 1993.
33. GUÉNARD H, MARTHAN R. Pulmonary gas exchange in elderly subjects. *Eur Respir J* 1996; 9: 2573-7.
34. DELCLAUX B, ORCEL B, HOUSSET B, WHITELAW WA, DERENNE J. Arterial blood gases in elderly persons with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Eur Respir J* 1994; 7: 856-61.
35. JONES NL, MALKRIDES L, HITCHCOCK C, CHYPAR T, MCCARTNEY N. Normal standards for an incremental progressive cycle ergometer test. *Am Rev Respir Dis* 1985; 131: 700-8.
36. ZAMORANO T, OYARZÚN M. Capacidad física de trabajo. *Rev Méd Chile* 1974; 102: 894-7.