

EFFECTO AGUDO DEL LORAZEPAM SOBRE LOS MUSCULOS RESPIRATORIOS EN LOS PACIENTES CON EPOC ESTABLE

ENRIQUE JOLLY, LAURA AGUIRRE, ELISABET JORGE, CARLOS LUNA

División Neumonología, Hospital de Clínicas José de San Martín, Universidad de Buenos Aires

Resumen Con el objetivo de aclarar los efectos de las benzodiazepinas sobre los músculos respiratorios en pacientes con sobrecarga crónica de los mismos debida a enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), se estudiaron 9 pacientes estables con EPOC avanzado (volumen espiratorio forzado en 1 segundo - FEV₁ - 0,91 ± 0,31 litros), en quienes, antes y 1 hora después de la administración de lorazepam 1,5 a 2 mg por vía sublingual, se evaluaron la capacidad vital forzada (FVC), FEV₁, ventilación voluntaria máxima (MVV), presión arterial de oxígeno (PaO₂), presión arterial de anhídrido carbónico (PaCO₂), volumen corriente (Vt), frecuencia respiratoria (f), ventilación por minuto (Ve), tiempo inspiratorio/tiempo total (Ti/Ttot), flujo inspiratorio medio (Vi), presiones bucales máximas: máxima presión inspiratoria (MIP) y máxima presión espiratoria (MEP), presión pleural máxima (Ppl_{max}), presiones transdiafragmáticas durante diferentes maniobras (Pdi) y mediciones de la fuerza y resistencia de los músculos esqueléticos. Tras la administración del lorazepam no se encontraron cambios en la espirometría (FVC, FEV₁ ni FEV₁/FVC), aunque sí existió una reducción del 20% en la Ve, debida a una disminución en el Vt, que se acompañó de un pequeño pero significativo incremento en la PaCO₂. La fuerza y resistencia de los músculos esqueléticos disminuyó significativamente (22 y 50% respectivamente), al igual que la MIP, MEP, MVV. Ppl y Pdi, que mostraron también reducciones significativas. Se concluye que una dosis única de lorazepam por vía sublingual, a la par que disminuye la ventilación, reduce la fuerza y la resistencia de la musculatura respiratoria en pacientes con EPOC en situación estable.

Palabras clave: lorazepam, benzodiazepinas, EPOC

La administración de benzodiazepinas, el grupo de drogas ansiolíticas más frecuentemente utilizado, está absolutamente contraindicada en pacientes con dificultad ventilatoria aguda, tal como los individuos con crisis de asma bronquial¹ o los pacientes en *poussé* aguda de bronquitis crónica², dado su efecto depresor del sistema nervioso central, capaz de reducir en forma crítica el estímulo ventilatorio en estos pacientes.

Estas drogas asimismo reducen el tono muscular, y son reconocidas como potentes relajantes musculares³.

Puede especularse, ya que según nuestro conocimiento no ha sido aún evaluado, que un efecto relajante de la musculatura esquelética debería disminuir la fuerza de los músculos accesorios de la respiración y quizás también del diafragma, que es un músculo esquelético de características particulares.

Esto podría ser especialmente importante en pacientes con sobrecarga ventilatoria y uso permanente de los músculos accesorios, como ocurre en la enfermedad pulmonar obstructiva crónica avanzada. Es incluso posible que parte del efecto adverso de este grupo farmacológico en

Recibido: 25-X-1994

Aceptado: 10-VII-1996

Dirección postal: Dr. Enrique Jolly, Av. San Martín 2803, 1416 Buenos Aires, Argentina

pacientes con compromiso ventilatorio crítico, sea debido a un efecto negativo de las benzodiacepinas sobre la fuerza o resistencia de los músculos respiratorios, y no sólo a una acción depresora del estímulo ventilatorio central.

El objetivo del presente trabajo ha sido valorar los efectos de las benzodiacepinas sobre la función de la musculatura respiratoria en los pacientes con sobrecarga de los músculos respiratorios.

Material y métodos

El estudio se realizó en nueve pacientes ambulatorios con diagnóstico clínico de enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Los criterios de inclusión fueron: 1) que el volumen espiratorio forzado en el primer segundo no superara el 50% del teórico, y 2) que no hubieran existido episodios de descompensación aguda en los últimos 2 meses. La presión parcial de CO_2 en sangre arterial no fue criterio de selección. Los pacientes dieron su consentimiento oral luego de explicárseles las características del ensayo. No se modificó la medicación con teofilina oral, agonistas β_2 o bromuro de ipratropium inhalados en quienes la recibían. Dentro de las benzodiacepinas se seleccionó para el estudio al lorazepam por ser uno de los más activos del grupo⁴ y ser efectivo por vía sublingual⁵, evitando tanto la variabilidad farmacocinética de la vía oral como los riesgos, en estos pacientes, de la vía intravenosa.

Los pacientes fueron inicialmente evaluados en sus parámetros espirométricos: capacidad vital forzada (FVC); volumen espiratorio forzado en el primer segundo (FEV_1); ventilación voluntaria máxima (MVV). El estímulo ventilatorio central se estimó mediante la ventilación por minuto y el flujo inspiratorio medio, en tanto que el patrón respiratorio en reposo a través del volumen corriente, la frecuencia respiratoria y la relación entre el tiempo inspiratorio y la duración total del ciclo respiratorio. La adecuación de la ventilación alveolar a las necesidades metabólicas se valoró por la presión parcial de anhídrido carbónico (PaCO_2). Las presiones bucales y la presión pleural se utilizaron para establecer la fuerza y resistencia de los músculos respiratorios en general; las presiones transdiafragmáticas, las del diafragma en particular y la fuerza y resistencia de músculos esqueléticos no respiratorios se estableció en base a la fuerza y resistencia de los flexores del antebrazo sobre el brazo. El esfuerzo impuesto por la ventilación en reposo sobre el diafragma se evaluó por la relación entre la presión transdiafragmática en respiración tranquila y la máxima ($\text{Pdi}/\text{Pdi}_{\text{max}}$) y por el índice tensión tiempo (TTI). Las condiciones mecánicas del pulmón se estimaron por la rela-

ción entre el cambio de volumen y el cambio de presión representados por el volumen corriente y el respectivo cambio en la presión pleural (Vt/Ppl).

Los pacientes fueron estudiados antes y una hora después de la administración de lorazepam sublingual, 1,5 mg en los pacientes de menos de 60 kg de peso y 2 mg en los restantes.

Se midió la capacidad vital forzada (FVC), el volumen espiratorio forzado en el primer segundo (FEV_1) y la relación FEV_1/FVC . Asimismo se determinó la ventilación voluntaria máxima en 12 segundos (MVV). Para ello se empleó un equipo Medical Graphics (MR) (Clinical Pulmonary Function Spirometry System CPF/S. Med Graphics Co.), totalmente computarizado y que fue calibrado al comenzar cada sesión.

Para determinación de gases en sangre arterial se obtuvo la muestra por punción de arteria radial y se la procesó en un equipo Radio Meter (MR) (Acid Base Laboratory Radio Meter Copenhagen ABL 3) totalmente automatizado, determinando la presión parcial de oxígeno (PaO_2), la presión parcial de anhídrido carbónico (PaCO_2) y el potencial de hidrogeniones (pH) de cada muestra.

Las presiones bucales máximas se midieron empleando una pieza bucal conectada a un transductor Stathan (MR) (Gould P23-ID) y con un registrador gráfico marca Dyne Arg Mod 690-5. La presión inspiratoria máxima (MIP) se midió en volumen residual y la presión espiratoria máxima (MEP) se midió en capacidad pulmonar total⁶.

La presión pleural (Ppl) se midió colocando un balón esofágico, de las características recomendadas⁷, conectado a un transductor Stathan (MR) (Gould P23-ID) y a un registrador gráfico marca Dyne Arg Mod 690-5 adecuadamente calibrado. El cambio de presión pleural durante el volumen corriente se registró durante la respiración tranquila, en tanto que para la máxima presión pleural (Ppl_{max}) se tomó la mayor deflexión medida en el registro de presión esofágica, ya fuera durante la maniobra de Müller o de olfateo.

Las presiones transdiafragmáticas se midieron con la técnica convencional⁷ empleando el balón esofágico mencionado y un segundo balón colocado en el estómago, ambos conectados a transductores Stathan Gould P23-ID (MR) y a un registrador de 2 canales marca Dyne Arg Mod 690-5. La presión transdiafragmática se obtuvo sustrayendo la presión esofágica de la gástrica registrada simultáneamente. El valor de presión transdiafragmática generado durante el volumen corriente (Pdi) se midió durante la respiración tranquila. Para obtener los valores máximos (Pdi_{max}) se efectuaron las maniobras de Müller combinada con protrusión abdominal (Pdi_{mc}), la maniobra de olfateo ($\text{Pdi}_{\text{sniff}}$) y la maniobra expulsiva con glotis abierta (Pdi_{ogE})³, seleccionando la mayor de éstas para el cálculo de la relación entre la presión transdiafragmática corriente y la máxima ($\text{Pdi}/\text{Pdi}_{\text{max}}$).

Durante la determinación de los parámetros ventilatorios el paciente respiraba a través de una válvula de Rudolph cuyo extremo inspiratorio estaba abierto a la atmósfera y el espiratorio conectado a un ventilómetro (Wright Respirometer). A la cámara de la misma válvula se conectó un analizador infrarrojo continuo de CO₂ (Capnograph - Oximeter Monitor - BCI International 9000 Monitors). En forma simultánea se midió la ventilación por minuto (Ve) con el ventilómetro, la frecuencia respiratoria (f) con un cronómetro y la curva en tiempo real de la presión parcial de CO₂ en el aire de la cámara, obteniéndose así la duración relativa de la inspiración con respecto a la duración total del ciclo respiratorio (Ti/Ttot). El volumen corriente (Vt) resultó de la aplicación de la fórmula $Vt = Ve/f$. El flujo inspiratorio medio (Vi) se estimó dividiendo el volumen corriente por el tiempo inspiratorio obtenido con la fórmula $Ti = 60/f \times Ti/Ttot$.

Para estimar la fuerza de la musculatura esquelética se colocó al paciente en decúbito dorsal y se probó, con una serie creciente de pesas, el máximo peso que el paciente podía levantar flexionando el antebrazo sobre el brazo hasta llegar a los 90°.

La resistencia de este grupo muscular se valoró en función del número de veces que el paciente podía levantar a 90° y llevar nuevamente a la horizontal, a un ritmo de 20 veces por minuto, una carga correspondiente al 60% de la fuerza máxima medida previamente.

Para el análisis estadístico los valores de las variables analizadas, obtenidos antes y después de la administración del lorazepam se presentan como media aritmética \pm desvío estándar. Esos valores fueron comparados mediante la prueba de Students para muestras apareadas, considerándose como no significativa una probabilidad mayor a 0,05.

Resultados

Se estudiaron 9 pacientes, 7 hombres y 2 mujeres, con enfermedad pulmonar obstructiva crónica avanzada; 6 de ellos eran normocápnicos (P_aCO₂ 36,5 a 40,8; media 38,97), y 3 hipercápnicos (46,6 a 55,4; media 51,53).

La administración de lorazepam fue clínicamente bien tolerada, sin que ninguno de los 9 pacientes manifestara efectos secundarios, excepto somnolencia en 5 de ellos. En ningún paciente se advirtió dificultad respiratoria.

Los resultados obtenidos se presentan en las Tablas 1, 2 y 3. Como puede verse, los valores espirométricos basales fueron indicativos de una obstrucción severa al flujo aéreo, no existiendo modificación de los mismos con la administración del lorazepam.

Los datos de los gases en sangre arterial permitieron comprobar que había existido un aumento, pequeño pero significativo, en los valores de la presión parcial de anhídrido carbónico, aunque no se observó modificación del valor de la presión parcial de oxígeno ni del pH.

Los parámetros empleados para valorar el estímulo ventilatorio central (ventilación por minuto y flujo inspiratorio medio) mostraron ambos una caída del 20%, que alcanzó el nivel de significación para la ventilación por minuto. Esta reducción ocurrió a expensas de una caída en el volumen corriente sin modificación de la fre-

TABLA 1.— Parámetros ventilatorios

	Basal	Lorazepam	p
FVC (L)	2,28 \pm 0,82	2,21 \pm 0,74	NS
FEV ₁ (L)	0,91 \pm 0,31	0,91 \pm 0,29	NS
FEV ₁ /FVC(%)	41 \pm 7	42 \pm 6	NS
PaO ₂ (mmHg)	71 \pm 9	73 \pm 11	NS
PaCO ₂ (mmHg)	44 \pm 7	46 \pm 8	p = 0,012
pH	7,41 \pm 0,03	7,41 \pm 0,04	NS
Ve (L)	10,9 \pm 2,7	9,1 \pm 2,4	p = 0,044
Vi (ml/seg)	412 \pm 148	311 \pm 69	NS
Vt (ml)	531 \pm 76	461 \pm 88	p < 0,009
f (resp x min)	21 \pm 5	20 \pm 4	NS
Ti/Ttot	0,41 \pm 0,07	0,45 \pm 0,06	NS
Vt/Ppl	61 \pm 35	70 \pm 37	NS

TABLA 2.— *Parámetros funcionales de los músculos esqueléticos*

	Basal	Lorazepam	p
carga máxima (kg)	8,44 ± 2,8	6,58 ± 1,7	p = 0,0055
resistencia (veces)	37 ± 15	18 ± 19	p = 0,028

TABLA 3.— *Parámetros funcionales de los músculos respiratorios*

	Basal	Lorazepam	p
MIP (cm agua)	55 ± 16	48 ± 13	p < 0,050
MEP (cm agua)	111 ± 26	100 ± 31	p = 0,010
MVV (L x min)	37 ± 14	30 ± 9	p = 0,027
Ppl max (cm agua)	62 ± 6	50 ± 13	p = 0,005
Pdi Müller	65 ± 27	54 ± 24	p = 0,021
Pdi sniff	49 ± 18	50 ± 21	NS
Pdi max	66 ± 26	59 ± 21	NS
Pdi OGE	64 ± 32	53 ± 36	p = 0,028
Pdi tidal	12,6 ± 5,9	9 ± 5,2	p = 0,009
Ppl	11,5 ± 6,3	8,4 ± 4,9	p = 0,004
Pdi/Pdi max	0,21 ± 0,1	0,16 ± 0,1	p = 0,034
TTI	0,09 ± 0,05	0,07 ± 0,04	NS

cuencia respiratoria ni de la duración de la inspiración.

La fuerza y resistencia de los músculos esqueléticos, medidas en los flexores del antebrazo, mostraron una significativa disminución tras la administración del lorazepam.

Como puede apreciarse, tanto la presión inspiratoria máxima como la máxima presión negativa pleural testimonian una significativa disminución de la fuerza de los músculos inspiratorios, mientras que la presión espiratoria máxima muestra una significativa disminución de la fuerza de los músculos espiratorios. En cuanto a la ventilación voluntaria máxima, un parámetro de la resistencia de los músculos respiratorios, experimentó también una caída significativa.

La fuerza del diafragma considerado individualmente, que se valoró con la presión transdiafragmática medida en diferentes maniobras, mostró en algunas de ellas una disminución estadísticamente significativa tras la administración del lorazepam.

La respiración tranquila se realiza en base al trabajo de los músculos inspiratorios, los cuales

en conjunto generan los cambios cíclicos de la presión negativa endopleural. La magnitud de esta presión negativa refleja la carga impuesta por la respiración tranquila al conjunto de los músculos inspiratorios, así como la magnitud de la presión transdiafragmática refleja específicamente la carga impuesta al diafragma. Ambos valores, tanto la presión pleural como la transdiafragmática, se vieron reducidos tras la administración del lorazepam, lo cual se acompañó también de una disminución de la relación Pdi/Pdi_{max} .

La mecánica ventilatoria, evaluada por la relación entre el volumen corriente y la variación de la presión pleural en la respiración tranquila, permaneció estable.

Discusión

La administración por vía oral de 10 mg de diazepam a voluntarios sanos no produce cambios en la ventilación por minuto, la presión de oclusión, la relación Ti/T_{tot} ni la relación Vt/Ti^9 , aunque sí reduce la respuesta ventilatoria y de

la $P_{0,1}$ al CO_2 ¹⁰. Administrado por vía intravenosa en dosis de 10 a 20 mg el diazepam induce un cambio en el patrón ventilatorio de los voluntarios sanos, con disminución del volumen corriente y aumento de la frecuencia respiratoria^{11, 12}, además de producir una disminución en la respuesta ventilatoria al CO_2 ¹³.

Nuestros resultados muestran que la administración de lorazepam a pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica severa estable induce, como era de esperar, una disminución del estímulo ventilatorio central demostrada por una caída significativa de la ventilación por minuto. Esta caída de la ventilación por minuto, producida por una disminución del volumen corriente sin que se altere la frecuencia respiratoria ni la duración relativa de la inspiración, se acompañó de una pequeña pero significativa elevación de la presión parcial de anhídrido carbónico, única modificación hallada en los gases en sangre. Esto es concordante con los efectos en los pacientes con hipercapnia por EPOC de otras benzodiazepinas, tal como el flunitrazepam y el triazolam, que producen una reducción en la ventilación por minuto con aumento de la $PaCO_2$ basal y una caída en la respuesta ventilatoria y de la $P_{0,1}$ al CO_2 ¹⁴.

Además de esta esperada acción central, nuestros resultados evidencian también la existencia de acciones sobre los músculos respiratorios.

En concordancia con su acción relajante muscular, la droga produjo una caída en la fuerza y la resistencia de los flexores del antebrazo, tomados como exponente de la musculatura esquelética no respiratoria.

Como era previsible por carecer el lorazepam de efectos sobre el calibre bronquial, los valores espirométricos no se modificaron tras su administración. Esto resulta particularmente importante ya que la capacidad vital y especialmente el volumen espiratorio forzado en el primer segundo son altamente dependientes de la colaboración del paciente, por lo cual su estabilidad asegura que los cambios producidos en otras variables, como la fuerza muscular, no se deben a una disminución en la colaboración del paciente causada por el efecto sedante. Asimismo se mantuvieron, como era lógico, las condiciones mecánicas del pulmón, medidas por el cambio de volumen por cada centímetro de agua de cambio en la presión pleural, parámetro que es función de la

compliance pulmonar y de la resistencia de la vía aérea, ya que no fue medido en condiciones de flujo cero.

Por su parte, los datos obtenidos en múltiples parámetros de función de los músculos respiratorios confirman la hipótesis en estudio, ya que la administración del lorazepam se acompañó de una caída significativa de todos sus valores. La fuerza global de los músculos respiratorios medida por las presiones bucales máximas y la fuerza de los músculos inspiratorios en conjunto, evaluada más precisamente por la máxima presión negativa pleural generada experimentaron una reducción del 10 al 20% con respecto a sus valores basales.

La resistencia de los músculos respiratorios puede ser medida por la máxima ventilación sostenible. Rochester¹⁵ ha sugerido que la misma puede ser estimada clínicamente como el 70 a 80% de la ventilación voluntaria máxima medida en 12 segundos, tanto en individuos normales como en pacientes con EPOC. En los pacientes con EPOC severa tales como los que nosotros estudiamos, el valor basal de la MVV está íntimamente ligado a la obstrucción de la vía aérea. Sin embargo, el haber encontrado una reducción del 19% en la MVV sin ningún cambio en el FEV₁, nos hace suponer que esta disminución se debe a una caída en la resistencia de los músculos respiratorios, que acompaña a la disminución en la fuerza muscular respiratoria.

Por ser el diafragma un músculo estriado particular, ya que está sometido a un régimen de trabajo permanente que lo asemeja más al miocardio que a la musculatura esquelética, resulta particularmente interesante examinar los efectos producidos sobre el diafragma con exclusión de los otros músculos inspiratorios. El análisis de las presiones transdiafragmáticas permite apreciar que la maniobra que usualmente arroja las máximas presiones es la maniobra de Müller combinada con protrusión abdominal, la que experimentó también una caída del 15 al 20%. Otra maniobra, que para algunos autores refleja en forma más pura la actividad del diafragma, la maniobra expulsiva con gotis abierta¹⁶, confirmó también este resultado al mostrar una disminución de rango similar en sus valores, que no llegó a objetivarse con la maniobra del olfateo.

Estos resultados permiten afirmar que la administración de lorazepam en particular y proba-

blemente de benzodiazepinas en general, resulta en una reducción apreciable de la fuerza y resistencia de los músculos respiratorios.

En nuestros pacientes, que se encontraban en una condición clínicamente estable y sin un compromiso ventilatorio agudo, el patrón respiratorio basal no era por supuesto «fatigante» (TTI 0,09 para un máximo aceptable de 0,15). La administración del lorazepam, si bien indujo una caída de la fuerza máxima del diafragma, se acompañó también de una disminución del volumen corriente y por consiguiente de la presión transdiafragmática necesaria para generarlo, por lo cual la relación $P_{di}/P_{di_{max}}$ y el TTI tendieron de hecho a alejarse de la zona de fatiga diafragmática, aunque a costa de un aumento en la $PaCO_2$. En pacientes en situación ventilatoria crítica, esta reducción cercana al 20% en la fuerza de los músculos respiratorios en general y del diafragma en particular, producida por el lorazepam, puede representar la diferencia entre poder o no poder sostener la ventilación en reposo.

Se concluye que la administración del lorazepam por vía sublingual a pacientes con EPOC causa, además de un efecto depresor central, una reducción significativa en la función de su musculatura respiratoria. Este efecto se produce sin que existan cambios en las condiciones mecánicas del pulmón ni en los índices de obstrucción de las vías aéreas.

La reducción en la fuerza y resistencia muscular no es privativa de la musculatura respiratoria, ya que se demuestra también en los músculos esqueléticos y puede, en principio, ser atribuida a su acción farmacológica relajante muscular.

A esta acción del lorazepam sobre la musculatura respiratoria, que no había sido hasta ahora descrita, puede caberle un papel importante a los efectos deletéreos que las benzodiazepinas poseen en pacientes en condiciones ventilatorias críticas.

Summary

Acute effect of lorazepam on respiratory muscles in patients with chronic obstructive pulmonary disease

Benzodiazepines are known to cause muscle hypotonia, but their effects on respiratory muscle function, particularly on diaphragm, have not yet

been studied. Our aim was to look for any effect of lorazepam on respiratory muscle function in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD).

Nine stable COPD patients (mean \pm SD forced expiratory volume in one second (FEV_1) 0.91 ± 0.31 l) were included in the study. The following measurements were performed before and 1 hour after lorazepam administration (doses: 1.5 to 2 mg) by sublingual route: forced vital capacity (FVC), FEV_1 , maximal voluntary ventilation (MVV), arterial oxygen tension (PaO_2), arterial carbon dioxide tension ($PaCO_2$), minute ventilation (V_e), tidal volume (V_t), respiratory rate (f), inspiratory time/inspiratory plus expiratory time (T_i/T_{tot}), mean inspiratory flow (V_i), maximal inspiratory (MIP) and expiratory (MEP) pressures, maximal pleural pressure ($P_{pl_{max}}$), transdiaphragmatic pressures (P_{di}) and skeletal muscle strength and endurance.

As expected, no change was noted in FVC, FEV_1 , FEV_1/FVC (Table 1). Besides stability of expiratory flows, this denotes no change in collaboration in spite of the sedative effects of lorazepam. There was a 20% decrease in V_e , due to a V_t reduction and a small increase in $PaCO_2$. These could be explained by the central effects of benzodiazepines. Skeletal muscle strength and endurance decreased significantly (22 and 50% respectively - Table 2), in accordance with the previously reported muscular actions of this pharmacological group. Respiratory muscle function parameters, MIP, MEP, MVV and P_{pl} showed significant reductions (10 to 20 per cent), as was the case with diaphragmatic function measured by P_{di} (Muller maneuver with abdominal protrusion and maximal open-glottis expulsive maneuver) (Table 3).

This study demonstrates that a single lorazepam dose reduces strength and endurance of respiratory muscle in chronic stable COPD patients.

Bibliografía

1. McFadden ER Jr. Asthma. In: Wilson JD, Braunwald E, et al Eds. Harrison's Principles of Internal Medicine. 12th ed. New York: Mc Graw-Hill, 1991; 1047-53.
2. Ingram RH Jr. Chronic Bronchitis, Emphysema and airways obstructoinn. In: Wilson JD, Braunwald E, et al Eds. Harrison's Principles of Internal Medicine. 12th ed. New York: Mc Graw-Hill, 1991; 1074-82.
3. Harvey SC. Hypnotics and sedatives. In: Goodman Gilman A, Goodman LS et al. Eds. Goodman y Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutic. 17th ed. New York: MacMillan Publishing Co, 1985; 340-51.

4. Raynolds JEF Ed. Martindale. The Extrapharmacopoeia. 29th ed. London: Pharmaceutical Press, 1989; 747-8.
5. Singh AN. Lorazepam sublingual in acute anxiety. *Curr Ther Res* 1983; 34: 227-31.
6. Kanarek DJ. Respiratory muscle function and fatigue. In: Miller A. Pulmonary Function Test in Clinical and Occupational Lung Disease. Orlando: Grune & Stratton, Inc, 1986; 405-11.
7. Milic-Emily J, Mead J, Turner JM, Glauser EM. Improved technique for estimating pleural pressure from esophageal balloons. *J Appl Physiol* 1964; 19: 207-11.
8. Laporta D, Grassino A. Assessment of transdiaphragmatic pressure in humans. *J Appl Physiol* 1985; 58: 1469-76.
9. Maillard D, Thiercelin JF, Fuseau E, Rosenzweig P, Attali P. Effects of zolpidem versus diazepam and placebo on breathing control parameters in healthy human subjects. *Int J Clin Pharmacol Res* 1992; 12: 27-35.
10. Gilmartin JJ, Corris PA, Stone TN, Veale D, Gibson GJ. Effects of diazepam and chlormethiazole on ventilatory control in normal subjects. *Br J Clin Pharmacol* 1988; 25: 766-70.
11. Prato FS, Knill RL. Diazepam sedation reduces functional residual capacity and alters the distribution of ventilation in man. *Can Anaesth Soc J* 1983; 30: 493-500.
12. Berggren L, Eriksson I, Mollenholt P, Sunzel M. Changes in respiratory pattern after repeated doses of diazepam and midazolam in healthy subjects. *Acta Anaesthesiol Scand* 1987; 31: 667-72.
13. Ranlov PJ, Nielsen SP. Effect of zopiclone and diazepam on ventilatory response in normal human subjects. *Sleep* 1987; 10 (suppl 1): 40-7.
14. Murciano D, Armengaud MH, Cramer PH, et al. Acute effects of zolpidem, triazolam and flunitrazepam on arterial blood gases and control of breathing in severe COPD. *Eur Respir J* 1993; 6: 625-9.
15. Rochester DF. Test of respiratory muscle function. *Clin Chest Med* 1988; 9: 249-61.
16. Hershenson MB, Kikuchi Y, Loring SH. Relative strengths of the chest wall muscles. *J Appl Physiol* 1988; 65: 852-62.

The mature brain is the product of both Nature and Nurture. We can see this easily in the case of language. The ability to handle a complex language fluently appears to be unique to human beings. Our nearest relatives, the apes, perform very poorly at language use even after extensive training. Yet the actual language we learn is obviously heavily dependent on where and how we were brought up.

El cerebro maduro es tanto el producto de la Naturaleza como del Aprendizaje. Esto se ve fácilmente en el caso del lenguaje. La capacidad de hablar un idioma complejo parece ser única del hombre. Nuestros antecesores más próximos, los primates, no llegan a hablar aún después de un extensivo entrenamiento. Sin embargo, el idioma que eventualmente llegamos a hablar, obviamente depende fuertemente de dónde y cómo hemos sido criados.

Francis Crick

The Astonishing Hypothesis. The Scientific Search for the Soul. New York: Scribner, 1994, p 11