

Efecto del dióxido de carbono en la enfermedad aguda de las montañas: un redescubrimiento

T.C. Harvey¹, M.H. Winterborn¹, N.A. Lassen³, M.E. Raichle², J. Jensen³, N.V. Richardson⁴, A.R. Bradwell¹

1. Birmingham Medical Research Expeditionary Society (BMRES), IDRL, Medical School, University of Birmingham, B15 2TH, Inglaterra;
 2. Mallinckrodt Institute of Radiology, Washington University, San Luis, Missouri 63110, EE.UU.;
 3. Department of Physiology and Nuclear Medicine, Bispebjerg Hospital, DK-2400 Copenhagen NV, Dinamarca, y
 4. Surface Science Research Centre, University of Liverpool, L 69 3 BX, Inglaterra.
(The Lancet 1988; 2:639-641)
-

RESUM

En el transcurs d'una expedició mèdica a 5.400 m d'altitud, s'investigà l'efecte produït per l'addició de CO₂ a l'aire inhalat per sis individus que tenien la malaltia aguda de les muntanyes. Un 3% de CO₂ en l'aire ambiental augmentà la ventilació i originà un increment de la PO₂ del 24-40%. S'enregistrà una elevació del 9-28% en la PO₂ i una reducció de l'alcalosi respiratòria que s'observa normalment en les grans altures. Els símptomes de la malaltia aguda de les muntanyes remeteren ràpidament. En tres dels pacients, el flux sanguini cerebral augmentà en un 17-39%, de manera que l'aportació d'oxigen al cervell millorà considerablement. Aquest estudi confirma les impressions prèvies dels autors sobre l'efecte beneficiós de la inhalació de CO₂ en les grans altures.

ABSTRACT

During the course of a medical expedition to an altitude of 5.400 m, the effect produced by addition of CO₂ to the air breathed by six individuals with acute mountain sickness was investigated. 3% CO₂ in the air increased ventilation and led to an increase in PO₂ of between 24-40%. A 9-28% rise in PO₂ was recorded, along with a drop in the respiratory alkalosis normally occurring at high altitude. The symptoms of acute mountain sickness quickly subsided. In 3 patients the flow of blood to the brain increased by 17-39%, so that the amount of oxygen reaching the brain was considerably improved. This study confirmed previous impressions that the inhalation of CO₂ has a beneficial effect at high altitude.

Introducción

El comportamiento del hombre expuesto a situaciones extremas del entorno físico es de enorme interés científico, ya que las observaciones resultantes a menudo arrojan nueva luz sobre los mecanismos fisiológicos importantes, así como sobre los procesos patológicos observados en la enfermedad.¹

El ascenso a grandes altitudes plantea cuestiones fisiológicas interesantes. La regulación respiratoria² y del flujo sanguíneo cerebral (FSC)³ es muy sensible a las variaciones de la tensión de dióxido de carbono (PaCO₂) pero menos a las variaciones de oxígeno (PO₂).⁴ Ante una exposición a bajas presiones barométricas, la reducción de la tensión de oxígeno inspirado produce una disminución de la PO₂ que llega a ser lo suficientemente importante como para estimular los quimiorreceptores respiratorios e incrementar la profundidad y frecuencia ventilatorias. Esto eleva la PO₂, pero a expensas de inducir hipocapnia, que constituye un potente estímulo inhibitor del centro respiratorio y un fuerte constrictor de los vasos sanguíneos cerebrales en los mamíferos.

Dichos estímulos excitan e inhiben de forma alternativa el centro respiratorio, lo que da lugar a la respiración de Cheyne-Stokes.⁵ Aunque este fenómeno es difícil de apreciar durante la actividad física a grandes altitudes, el efecto es más pronunciado durante el sueño. En el curso de la fase apneica puede aparecer una hipoxia importante, que en algunos casos lleva, del sueño al coma y del coma a la muerte.⁶

La combinación de hipoxia e hipocapnia, también detectada en la intoxicación por monóxido de carbono y en diversas enfermedades cardíacas y respiratorias, se reconoció en los aviadores y alpinistas a finales del siglo pasado. Los clínicos modernos, familiarizados con la hipercapnia letal y acostumbrados a tratar con oxígeno la anoxia de la insuficiencia respiratoria en la práctica hospitalaria, son propensos a considerar el oxígeno como el "aliento vital" y el dióxido de carbono como una exhalación potencialmente peligrosa. En términos biológicos, sin embargo, el dióxido de carbono (a concentraciones apropiadas) no es menos vital que el oxígeno. Miescher-Rüsch (1885) reconoció este hecho en una poética frase: "Durante el aporte de oxígeno al organismo, el dióxido de carbono extiende sus alas protectoras, especialmente en lo que se refiere al cerebro, el cual, por razones desconocidas, no soporta la falta de aire en los animales de sangre caliente, mientras que la piel y los músculos pueden tolerar la isquemia de un torniquete durante más de media hora."^{7,8}

Angelo Mosso (1898) creía en el tratamiento de la acapnia (él mismo acuñó el término), por lo que administró mezclas gaseosas de CO₂ para mejorar los síntomas hipóxicos en individuos sometidos a presiones de tan sólo 250 torr (\approx 8.800 m) en una cámara hipobárica.⁶ Douglas,⁵ Haldane,⁹ Henderson⁸ y otros autores recalcaron la importancia de la hipocapnia, y Childs¹⁰ sugirió que la inhalación de CO₂ podría ser útil en la ascensión a grandes altitudes. A partir de los años veinte se emplearon con frecuencia mezclas de dióxido de carbono para estimular la respiración en la asfixia por monóxido de carbono; esta alternativa resultaba de gran interés en el campo de la aeronáutica, ya que la anoxia de los pilotos fue una causa significativa de mortalidad durante la II Guerra Mundial.^{11, 13}

Aunque los resultados de estos experimentos preliminares con CO₂ fueron prometedores, era difícil obtener datos directos sobre los gases sanguíneos debido a limitaciones técnicas, y sin tal información el empleo terapéutico del CO₂ no podía verificarse y resultaba peligroso. Además el riesgo de anoxia en la aviación (el estímulo básico para este tipo de estudios) se eliminó en gran parte durante los años cuarenta con la introducción de la presurización de la cabina. En los últimos años, el mayor interés en la hipoxia del alpinismo se ha concentrado en el tratamiento farmacológico y la oxigenoterapia, de manera que los prometedores estudios iniciales sobre el CO₂ parecen en gran parte olvidados. El desarrollo de instrumentos electrónicos ha permitido efectuar estudios de gasometría arterial y otros experimentos bajo las condiciones más exigentes; en consecuencia, decidimos investigar el efecto del CO₂ en pacientes con enfermedad aguda de las montañas (EAM) durante una expedición médica a Gondokoro (5.620 m) en el Karakoram, Baltistán, realizada en 1987.

Pacientes y métodos

Se estudió a 6 pacientes (uno de ellos a dos altitudes) con EAM moderada, definida por los síntomas clínicos (cefalea, vómitos, náuseas, ataxia) y valorada por dos médicos expertos. Los estudios se efectuaron en altitudes de entre 3.400 y 5.400 m (517-392 torr) en el momento en que los individuos presentaron los síntomas.

Se colocaba a los pacientes en decúbito supino sobre un colchón y se les mantenía durante algunos minutos respirando aire a través de una válvula unidireccional hasta que se alcanzaba el estado estable. Se elaboró una mezcla de aire ambiental con 3% de CO₂ llenando una bolsa Douglas de 500 litros (PK Morgan Ltd.) con aire y añadiéndole CO₂ de un cilindro hasta obtener la concentración deseada. Cuando el individuo se había acostumbrado al aparato, se abría la válvula de forma que se inhalara la mezcla de 3% de CO₂/aire a lo largo de 12-25 minutos, tiempo durante el cual se obtenían muestras sanguíneas capilares del lóbulo de la oreja.

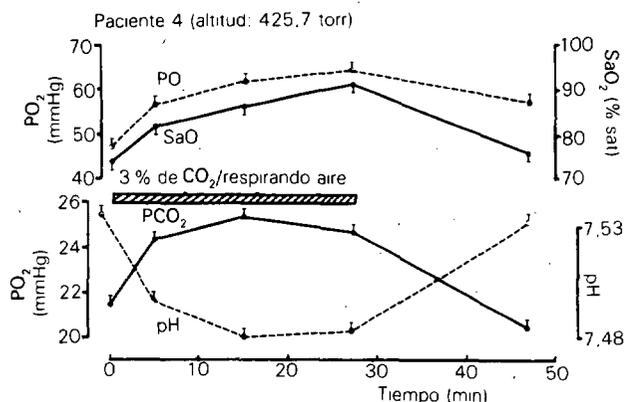


Fig. 1. Observaciones en el paciente n.º 4.

El análisis de las muestras de sangre y la gasometría arterial se efectuaron en un analizador BMS 3 (Radiometer) conectado a un generador de 1,5 KW (Haverhill), especialmente adaptado para grandes altitudes. En tres casos se registró la saturación continua de oxígeno (SaO₂) mediante un oxímetro digital Biox (Medilog).

El FSC se determinó en 3 pacientes durante la inhalación de CO₂ siguiendo el método del xenón radiactivo (Jenson, J.; Wright, A.D.; Lassen, N.A. et al.; datos no publicados). Se inyectaba un bolo de suero fisiológico con ¹¹³Xe (\approx 250 MBq) en una vena del antebrazo y se efectuaba el recuento máximo a 81 Ke V del ¹¹³Xe a partir del espectro y registrado en el cerebro por medio de una matriz de seis detectores de cristal y yoduro sódico colimado conectados a un microordenador (Scan Delectronic, Dinamarca).

TABLA I
DATOS GASOMÉTRICOS BASALES Y DURANTE LA INHALACIÓN DE CO₂ al 3 %

Caso	Presión barométrica	PO ₂ (torr)*			PCO ₂ (torr)			pH	
		Basal	Durante	Cambio (%)	Basal	Durante	Cambio (%)	Basal	Después
1	517	70,0	87,0	+17,0(+24)	20,5	25,6	+5,1(+25)	7,365	7,351
2a	517	56,3	77,8	+21,5(+38)	26,6	28,9	+6,3(+9)	7,447	7,424
2b	426	49,5	65,5	+16,0(+32)	21,3	25,7	+4,4(+21)	7,495	7,469
3	426	50,3	68,6	+18,3(+31)	20,8	25,3	+4,5(+22)	7,515	7,450
4	426	47,3	63,7	+16,4(+35)	21,3	25,3	+4,0(+19)	7,528	7,482
5	426	57,4	72,3	+14,9(+26)	20,2	24,9	+4,7(+28)	7,483	7,472
6	392	41,1	57,4	+16,3(+40)	18,6	20,9	+2,3(+12)	7,516	7,480

* 1 torr (mmHg) = 7,5 kPa.

Generalmente, este experimento se realizaba en condiciones difíciles y en un entorno hostil, de forma que hubo limitaciones en el número de determinaciones obtenidas.

Resultados

Durante la inhalación de CO₂ se registró un incremento espectacular de la PO₂ y la SaO₂, un discreto descenso del pH y una elevación de la PCO₂ como consecuencia del aumento de la ventilación. (En esta ocasión no se realizaron estudios neumotacográficos, pero en experimentos previos a 3.476 m la inhalación de un 3%, de CO₂ en aire incrementó la ventilación en un 30%; Harvey, T.C.; Winterborn, M.H., datos no publicados.)

Se apreció una mejoría considerable en la oxigenación, con el correspondiente beneficio clínico. Los pacientes con cefalea notaron un alivio rápido, y las demás características subjetivas, como náuseas, ataxia, somnolencia y debilidad, desaparecieron al cabo de pocos minutos. Este beneficio clínico persistió durante 30-60 minutos tras la inhalación de CO₂, pero la sintomatología reapareció gradualmente al respirar aire ambiental.

En la figura 1 se muestran los resultados de un estudio típico; en la tabla 1 se exponen los datos gasométricos. En 3 pacientes, se registró el FSC antes y durante la inhalación de CO₂. En cada caso hubo un aumento rápido de dicho parámetro (17, 18 y 39%) en el curso de 10 minutos, tiempo durante el cual desapareció la cefalea.

Discusión

El efecto beneficioso del CO₂ en estos individuos confirma los hallazgos de Henderson sobre Pike's Peak, en Colorado, en 1935.⁴ ¹⁰ Gibbs¹⁴ llevó a cabo estudios en voluntarios que respiraban mezclas hipóxicas a nivel del mar y observó que aunque la mezcla 5% de O₂ / 95% N₂ ocasionaba pérdida del conocimiento y grandes alteraciones en el electroencefalograma, la adición de un 5% de gas CO₂ (es decir, 5% CO₂ + 5% O₂ + 90% N₂) restablecía el estado de conocimiento y normalizaba el EEG.

Gellhorn investigó los aspectos de la función cortical cerebral deteriorados por la respiración de mezclas gaseosas hipóxicas. Las anomalías en la discriminación de la intensidad visual^{15, 16} y en la audición¹⁷ revirtieron por completo al añadir un 3% de CO₂ a la mezcla hipóxica inspirada, y los autores concluyeron que el efecto se debía a la mejoría circulatoria inducida por el CO₂ sobre el déficit de oxígeno.

En el Everest, Lahiri administró CO₂ a individuos a una altitud de 5.400 m y observó la abolición de la respiración de Cheyne-Stokes durante el sueño y un incremento de la ventilación-minuto y la SaO₂. No se mencionaban posibles efectos sobre la EAM.^{18, 19}

Muchos de los síntomas cerebrales de la EAM se han atribuido a edema cerebral constituido o incipiente, y la forma más grave de dicho proceso se denomina a menudo ECGA (edema cerebral de las grandes altitudes).²⁰ El examen *post mortem* de 54 miembros de las Fuerzas Aéreas de EE.UU. fallecidos por anoxia aguda en accidentes de aviación reveló una extensa tumefacción cerebral,²¹ aunque otros autores han argumentado que el edema es secundario a la lesión neural hipóxica.²²

A algunos clínicos de nuestra expedición les preocupaba inicialmente que se respirara CO₂ en la EAM, y ello por la posibilidad de que el incremento previsible del FSC precipitara edema cerebral agudo y exacerbación de la cefalea, tal como ha sugerido Maher.²³ En la práctica se constató el efecto contrario; pese al aumento del FSC, se produjo una mejoría de los síntomas neurológicos en cuestión de minutos. El aporte de oxígeno al cerebro probablemente aumentó la PO₂ y el FSC, y la rapidez de la respuesta sugería que la sintomatología cerebral de la EAM se debía a la lesión hipóxica del tejido cerebral más que al edema.

Hace 50 años, Henderson⁸ demostró que la cefalea y otros síntomas neurológicos agudos de la intoxicación por monóxido de carbono mejoraban rápidamente al respirar una mezcla con CO₂ y que el beneficio así conseguido era superior al producido por la administración de oxígeno al 100%; la similitud entre esta entidad y la EAM es notable.

Tales observaciones se complementan con el estudio del efecto de la hipocapnia sobre el FSC en

el pato pequinés y ciertas aves migratorias.^{24, 25} Hay tipos de gansos que pueden volar con facilidad desde el nivel del mar hasta más allá de los 11.000 m de altitud. En estas aves, a diferencia de las especies de mamíferos en las que se ha determinado, el FSC no disminuye ante la hipocapnia aguda, mientras que la hipercapnia produce el incremento esperado del FSC.

Obviamente, esta diferencia, todavía inexplicada, resulta esencial para el estilo de vida de tales aves. El hombre, que carece de dicho mecanismo, se encuentra gravemente incapacitado a grandes altitudes por los efectos limitantes de la hipocapnia. Sugerimos que la inhalación de un 3% de CO₂ puede ser un tratamiento de urgencia útil en la EAM, aunque es preferible la profilaxis o el trata-

miento a largo plazo mediante un inhibidor de la anhidrasa carbónica para incrementar la PCO₂ central y, en consecuencia, estimular la respiración y el FSC.²⁶

Este estudio fue posible gracias a la ayuda y entusiasmo de los miembros de la BMRES. Deseamos expresar nuestro agradecimiento al Dr. R.A. Stockley por su ayuda y consejo. El material y el apoyo financiero nos fueron proporcionados por Amersham International, el Arthur Thompson Trust (Birmingham University), Kontron Ltd., Radiometer Ltd. (Copenhague), la Wellcome Foundation, la West Midlands Regional Health Authority, Wyeth Pharmaceuticals y muchos otros organismos e individuos que contribuyeron a la expedición.

La correspondencia deberá remitirse a: T.C.H., 275 Hagley Road, Birmingham B16 9NB, Inglaterra.

Bibliografía

1. HOUSTON, C.S.: Lessons to be learned from high altitude. *Postgrad Med. J.*, 1979; 55:447-453.
2. DOUGLAS, C.G.; HALDANE, J.S.: The regulation of normal breathing. *J. Physiol.*, 1909; 38:420-440.
3. GRUBB, R.L.Jr.; RAICHLE, M.E.; EICHLIGN, J.O.; TER-PERGOSSIAN, M.M.: The effects of changes in PaCO₂ on cerebral blood volume, blood flow and vascular mean transit time. *Stroke*, 1974; 5:630-639.
4. HAGGENDAL, E.; WINSO, I.: The influence of arterial carbon dioxide tension on cerebrovascular response to arterial hypoxia and hemodilution. *Acta Anaesth Scand*, 1975; 19:134-135.
5. DOUGLAS, C.G.; HALDANE, J.S.: The cause of periodic or Cheyne-Stokes breathing. *J. Physiol.*, 1909; 38:401-419.
6. MOSSO, A.: Life of man on the high Alps. Londres, Fisher Unwin, 1898; 287-307.
7. MIESCHER-RUSCH, F.: Bemerkungen zur Lehre von den Athembewegungen. *Arch. Anat. Physiol., Physiol. Abth.*, 1885; 355-361.
8. HENDERSON, Y.: Adventures in respiration. Londres, Baillière, Tindall and Cox, 1938; 103-140.
9. DOUGLAS, C.G.; HALDANE, J.S.; HENDERSON, Y.; SCHNEIDER, E.C.: Physiological observations made on Pike's Peak. *Phil. Trans. R. Soc. Lond.*, 1913; B203:185-318.
10. CHILDS, S.B.; HAMLIN, H.; HENDERSON, Y.: Possible value of inhalation of carbon dioxide in climbing great altitudes. *Nature*, 1935; 135:457-458.
11. NIMS, L.F.: Anoxia in aviation. *Annu. Rev. Physiol.*, 1948; 10:305-314.
12. GILLIES, J.A.: ed. A textbook of aviation physiology. Oxford; Pergamon, 1965; 209-263.
13. LUTZ, W.; WENDT, H.J.; WERZ, R. von.; ZIRNGIBL, M.: Über die Wirkung von Kohlensäure auf die Erholung aus Sauerstoffmangel. *Luftfahrt Med.*, 1943; 8:249-255.
14. GIBBS, F.A.; GIBBS, E.L.; LENNOX, W.G.; NIMS, L.F.: The value of carbon dioxide in counteracting the effects of low oxygen. *J. Aviat. Med.*, 1943; 14:250-261.
15. GELLHORN, E.: Value of carbon dioxide in counteracting oxygen lack. *Nature*, 1936; 137: 700-701.
16. GELLHORN, E.: The effectiveness of carbon dioxide in combating the changes in visual intensity discrimination produced by oxygen deficiency. *Am. J. Physiol.*, 1936; 117: 75-78.
17. GELLHORN, E.; SPIESMAN, I.G.: The influence of hyperpnea and of variations of O₂-and CO₂-tension in the inspired air upon hearing. *Am. J. Physiol.*, 1935; 112:519-528.
18. LAHIRI, S.; BARNARD, P.: Role of arterial chemoreflex in breathing during sleep at high altitude. *Proceedings of Third Banff International Hypoxia Symposium*. Nueva York; Liss, 1983:75-85.
19. LAHIRI, S.; MORET, K.; SHERPA, M.G.: Dependence of high altitude sleep apnea on ventilatory sensitivity to hypoxia. *Resp. Physiol.* 1983; 52:281-301.
20. SINGH, I.; KHANNA, P.K.; SRIVASTACA, M.C.; LAL, M.; ROY, S.B.; SUBRAMANYAM, C.S.V.: Acute mountain sickness. *N. Engl. J. Med.*, 1969; 280:175-184.
21. LUFT, U.C.: Altitude sickness. En: ARMSTRONG, H.G., ed. *Aerospace medicine*. Londres, Baillière, Tindall and Cox, 1961;120-142.
22. HULTGREN, H.N.: Going high. *Am. Alpine J.* 1981; 23:330-331.
23. MAHER, J.T.; CYMERMAN, A.; REEVES, J.T.; CRUZ, J.C.; DENNISTON, J.C.; GROVER, R.F.: Acute mountain sickness: increased severity in eucapnic hypoxia. *Aviat Space Environ Med.*, 1975; 46:826-829.
24. FARACI, F.M.; KILGORE, D.L.Jr.; FEDDE, M.R.: Oxygen delivery to the heart and brain during hypoxia: Pekin duck vs bar-headed goose. *Am. J. Physiol.*, 1984; 247:R69-75.
25. FARACI, F.M.; FEDDE, M.R.: Regional circulatory responses to hypocapnia and hypercapnia in bar-headed geese. *Am. J. Physiol.*, 1986; 250:R499-504.
26. BIRMINGHAM MEDICAL RESEARCH EXPEDITIONARY SOCIETY MOUNTAIN SICKNESS STUDY GROUP: Acetazolamide in control of acute mountain sickness. *Lancet*, 1981; 1:180-183.