

Revista del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias

Volumen
Volume **18**

Número
Number **1**

Enero-Marzo
January-March **2005**

Artículo:

**El binomio pulmón-cerebro. Sus
relaciones fisiológicas y fisiopatológicas**

Derechos reservados, Copyright © 2005:
Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias

**Otras secciones de
este sitio:**

- ☞ Índice de este número
- ☞ Más revistas
- ☞ Búsqueda

***Others sections in
this web site:***

- ☞ *Contents of this number*
- ☞ *More journals*
- ☞ *Search*



Medigraphic.com

El binomio pulmón-cerebro. Sus relaciones fisiológicas y fisiopatológicas

ALFONSO ESCOBAR IZQUIERDO*

* Profesor Emérito, UNAM.
Dpto. de Biología Celular y Fisiología,
Instituto de Investigaciones Biomédicas, UNAM.

El cuerpo humano funciona como un todo, conformado por aparatos y sistemas que constituyen el conjunto de estructuras de cuyo funcionamiento armónico depende ese estado que se denomina salud y que, en sí, da origen a la homeostasis corporal. Todos los órganos, aparatos y sistemas son importantes para mantener la homeostasis; ninguno puede ser considerado menos importante o valorado como el más importante. Se ha dicho, y se dice, que el cerebro es el órgano más importante del cuerpo humano, que su integridad funcional otorga a la especie humana la capacidad de pensar, de crear, de comunicarse con sus semejantes, y otras manifestaciones de sus actividades que al Hombre lo hacen humano y que adornan a los miembros de la comunidad humana^{1,2}. ¿Pero, nos ha dicho alguien que el buen funcionamiento del cerebro depende de que los otros órganos funcionen bien? Basta sólo mencionar algunos ejemplos de disfunción orgánica: ¿Qué ocurre si se altera el latido rítmico del corazón? Como en la fibrilación ventricular, la más peligrosa disritmia cardiaca, con la cascada de disfunción circulatoria que desencadena, o, si se va al extremo ¿qué ocurre si el corazón deja de latir, con restitución ulterior? La respuesta es obvia, la función del cerebro se deteriora o se pierde, parcial o totalmente; lo último se denomina muerte cerebral³.

¿Qué ocurre si el sistema gastrointestinal deja de recibir el aporte alimenticio o se alteran los mecanismos metabólicos para procesar los nutrientes ingeridos?⁴ Sin duda, a falta del aporte calórico para el mantenimiento de los mecanismos energéticos, el cuerpo humano

pierde peso cuando se agotan las reservas del tejido adiposo y de otros órganos como el hígado; eventualmente, el sistema muscular se deteriora y esto va aparejado por disfunción del sistema motriz. Si la carencia nutritiva se prolonga, el funcionamiento de otros órganos también se ve afectado; inclusive el corazón cuyo músculo pierde el ritmo normal con las consecuencias desastrosas para todas las vísceras, inclusive el cerebro.

Pero, ¿y qué ocurre si el sistema respiratorio se ve afectado en el recambio de gases, de oxígeno y dióxido de carbono por obstrucción de las vías respiratorias, por cambios extrínsecos de los gases atmosféricos o intrínsecos en su estructura alveolar, o por incapacidad de los hematíes para acarrear oxígeno, por incapacidad tisular para el recambio de gases respiratorios o, finalmente, por disfunción del sistema nervioso para regular la función respiratoria? Si se analiza la importancia de la función respiratoria y de las múltiples alteraciones que puedan ocurrir y afectar el recambio oxígeno/dióxido de carbono, se puede concluir *a priori* que, sin buena función respiratoria, todo el organismo se verá afectado en forma progresiva por la hipoxia resultante, la que será causa de disfunción tisular generalizada y que eventualmente lo llevará a la muerte⁵.

La disfunción tisular generalizada por la obstrucción de las vías respiratorias es obvia, ya que al no haber entrada de aire atmosférico la ventilación pulmonar se reduce significativamente⁶. Y no solamente cuerpos extraños pueden causar la obstrucción al nivel de tráquea o bronquios, ya que lo que ocurre con más frecuencia es la cons-

tricción de los bronquiolos debida a la irritación causada por gases nocivos, polvo, humo de cigarrillos, infección, o bien, por factores de secreción locales, tales como la histamina y sustancias reactivas generadas por anafilaxis, ambas secretadas por mastocitos, primordialmente en reacciones alérgicas como las que causa el polen y que se manifiestan como ataques de asma. Otra causa de disfunción alveolar es el edema pulmonar secundario a falla cardiaca aguda por insuficiencia de válvula mitral o a ruptura de las paredes de la red capilar pulmonar por efecto nocivo de inhalación de gases tóxicos como el cloro o el dióxido de sulfuro³. En el caso de la insuficiencia cardiaca aguda la presión en la red capilar pulmonar puede ascender hasta 50 mmHg que lleva a inundar los espacios intersticiales y alveolos pulmonares. Pero la afección más grave de los alveolos es la que ocurre en el enfisema pulmonar, en el que la infección crónica y la inflamación del epitelio de los bronquiolos son causa de obstrucción que impiden que el aire sea expelido de los alveolos, que a su vez se distienden más allá de los límites, con destrucción que afecta del 50 al 80% de las paredes alveolares. El aumento de la resistencia en las vías respiratorias, el decremento de la capacidad de disfunción pulmonar, con las consecuentes anomalías de ventilación-perfusión, y la hipertensión pulmonar, todas anomalías fisiológicas secundarias al enfisema crónico, generan hipoxia e hipercapnia que, eventualmente, llevan a la muerte⁷.

La presión alveolar se debe a la presencia de aire dentro de los alveolos pulmonares. Bajo condiciones normales, durante la inspiración la presión alveolar decrece a -1 cm de agua y durante la expiración se incrementa a +1 cm de agua. Estas variables de la presión alveolar permiten que 0.5 litros de aire entre o se expulse de los pulmones en los aproximadamente cinco segundos que dura cada ritmo inspiración/expiración (RIE). Esta cifra se puede apreciar por medio de la espirometría; el volumen pulmonar total es de 5.8 litros de aire (volumen de RIE 0.5, volumen de reserva inspiratoria 3.0, volumen de reserva espiratoria 1.1, volumen residual 1.2). Dado que de los 500 mL en cada inspiración sólo 350 mL del volumen de ventilación pulmonar llegan a los alveolos, 150 mL se quedan como

espacio muerto⁸; por ende, la ventilación alveolar constituye el proceso más importante de la respiración para la renovación constante de gases; allí se determinan las concentraciones de oxígeno y dióxido de carbono.

Tanto el sistema nervioso central (SNC) como el periférico participan en la regulación y control del ritmo respiratorio. Bajo condiciones normales ajustan el rango de ventilación alveolar de acuerdo con los requerimientos corporales, de tal modo que la concentración del PO₂ y el PCO₂ en la sangre arterial prácticamente no cambia ni durante el ejercicio físico ni en cualquier otro tipo de esfuerzo respiratorio^{5,8}. Los circuitos neurales básicos se hallan en el tallo cerebral para la generación rítmica automática de los movimientos respiratorios, pero también la corteza cerebral, el hipotálamo y el cerebro intervienen en la respiración voluntaria; la médula espinal queda como la estructura que integra la eferencia de los dos subsistemas. Dos nervios periféricos, el nervio glosofaringeo y el nervio vago, por medio de sus vías aferentes, conducen señales obtenidas de quimiorreceptores. Los *cuerpos carotídeos*, quimiorrectores localizados estratégicamente en la bifurcación de la arteria carótida primitiva, envían señales por medio de los nervios de Hering, los que se continúan con las fibras aferentes del nervio glosofaringeo; los *cuerpos aórticos* localizados en el arco aórtico llevan señales por medio de los nervios vagos. Las terminales sensitivas de ambos nervios hacen sinapsis en el núcleo del tracto solitario (NTS) del bulbo raquídeo. En el SNC, el *centro respiratorio* está compuesto por varios núcleos neuronales que se localizan bilateralmente en el bulbo raquídeo y en el puente: a) *El núcleo respiratorio dorsal* del bulbo participa en los mecanismos básicos de la inspiración, b) *El núcleo respiratorio ventro-lateral* bulbar puede generar espiración o inspiración, c) *El centro pneumotáxico* (complejo de Bötzinger) que se localiza en la parte superior dorsal del puente, participa en el control del rango y patrón respiratorios. La mayoría de las neuronas del núcleo respiratorio dorsal se agrupan en el NTS y las restantes en la formación reticular bulbar. Las neuronas del NTS proyectan a las neuronas motoras localizadas en el asta anterior de los segmentos cer-

viculares C₃ a C₅, de la médula espinal que inervan el diafragma y también al núcleo ambiguus que inerva los músculos intrínsecos pulmonares que modulan la resistencia al paso del aire⁹. En otras palabras, la respiración es el resultado de un proceso sensorial y motriz, que estimula los receptores β adrenérgicos (dilatación de músculos bronquiales) por la noradrenalina/serotonina y el óxido nítrico (las taquicininas que generan constrictión también participan). Por ese mecanismo totalmente automático, las estructuras del SNC, los quimiorreceptores, el O₂ y el CO₂ cerebral y sanguíneo, y el pH controlan la ventilación pulmonar en el individuo normal; aunque también de forma voluntaria, por medio del haz corticospinal, se puede hacer una inspiración profunda, como ocurre durante una exploración médica o a consecuencia de impulsos conductuales, emotivos y cognoscitivos⁵. La falla del mecanismo automático obliga al individuo a recurrir y depender del mecanismo voluntario (la maldición de Ondina)^{10,11} para mantener el ritmo respiratorio y evitar la muerte, lo cual requiere de estado de alerta constante y atención consciente, condiciones obviamente imposibles ya que la ventilación pulmonar voluntaria será suprimida durante el sueño.

El aire ambiental contiene 21% de oxígeno al nivel del mar (PO₂=21 kPa), a su paso por las vías respiratorias y alcanzar el nivel de los alveolos pulmonares el PO₂=14 kPa, en la sangre arterial el PO₂= a 13 kPa, y cuando alcanza el tejido cerebral el PO₂=3.9 kPa. Este gradiente de reducción de oxígeno ambiental al tejido cerebral constituye lo que se denomina la cascada del oxígeno^{6,8}.

El flujo sanguíneo circulatorio en la sustancia gris cerebral es >80 mL/100 g/min; en la sustancia blanca el flujo sanguíneo oscila de 20 a 25 mL/100 g/min, en promedio el flujo sanguíneo cerebral es de 50 mL/100 g/min. La sustancia gris (complejo neuronal) posee mayor densidad capilar que la blanca y la diferencia en el flujo sanguíneo entre ambas se expresa por razones metabólicas, ya que las neuronas consumen energía en un grado mayor que las fibras nerviosas⁸.

A diferencia de otros órganos del cuerpo, el cerebro adulto consume únicamente glucosa

como fuente de energía. Existe una relación estoiquiométrica del consumo de glucosa con la utilización del oxígeno: seis moléculas de oxígeno se requieren para la oxidación de cada molécula de glucosa (de cada 50 mL del flujo sanguíneo por 100 g de tejido nervioso por minuto se extraen simultáneamente 25 micromolás de glucosa y 150 micromolás de oxígeno). La glucosa extraída del flujo sanguíneo es llevada a la glicólisis por la interacción de transportadores específicos de la neuroglía y las enzimas hexocinasa y fructofosfocinasa, que la llevan a dos equivalentes de piruvato que a su vez producen dos equivalentes de adenosin trifosfato; eventualmente, la interacción glía/neurona a través del ciclo aeróbico de Krebs, el metabolismo energético cerebral alcanza el nivel de mitocondrias para el buen funcionamiento neuronal^{5,8}.

Estas constantes fisiológicas se ven alteradas en casos de cualquier tipo de enfermedad parenquimatosa pulmonar, restrictiva u obstructiva, además de otras causas ambientales que puedan reducir el oxígeno del aire. El enfisema pulmonar es la causa más común de las alteraciones fisiológicas que producen hipoxia y, dentro de los varios tipos de ella, la hipoxemia, que implica bajo nivel de oxígeno sanguíneo por una causa dada⁷. La molécula de hemoglobina, bajo circunstancias normales, posee cuatro sitios capaces de transportar oxígeno, 98% en la sangre arterial; a su paso por el tejido nervioso extrae un total de 28% del contenido de oxígeno, a la sangre venosa sólo le queda un remanente de 70% de oxígeno⁸. En caso de hipoxemia el cerebro utiliza mecanismos de compensación; el primero es aumentar la disociación del oxígeno contenido en la hemoglobina, mecanismo que se facilita por la hipercapnia y acidosis secundaria; otro mecanismo consiste en el aumento del flujo sanguíneo en la microcirculación a nivel capilar del tejido nervioso. Finalmente, no hay que olvidar que en los casos de enfermedad pulmonar obstructiva o restrictiva crónica existe aumento significativo de la hemoglobina y de la cantidad de glóbulos rojos circulantes, lo cual también, en cierto modo, contribuye al aporte de oxígeno al tejido nervioso. Estos mecanismos participan en la hiperventilación que usualmente acompaña la hipoxemia. Todo ello conlleva a

la formación de un nivel tisular hipóxico con ajuste metabólico de modo que el pH y PCO₂ cerebrales se mantienen estables durante la hipoxemia^{7,8}.

No sólo el enfisema es causa de hipoxia hipóxica o de hipoxemia, ya que también ocurre como complicación del llamado mal de montaña, en la cronicidad de la apnea del sueño y en el raro síndrome de hipoventilación alveolar primario (síndrome congénito de hipoventilación central, agenesia del control autónomo de la respiración)^{12,13}. En el caso de la hipoxia e hipoxemia en los montañistas, por ejemplo, a la altura del Monte Everest, con niveles de oxígeno arterial de 4 kPa (30 mmHg), se desarrolla embotamiento del estado de conciencia, con anomalías del juicio y toma de decisiones erróneas, todo un síndrome que reverte al retorno a las alturas usualmente bajas¹³. Las alteraciones conductuales y del estado de conciencia han sido atribuidas a disfunción sináptica transitoria, y se discute que no ocurre destrucción neuronal, ya que los individuos afectados no muestran déficit neuropsicológico⁸. Con base en estudios experimentales en ratas, episodios de hipoxia pura aguda con PO₂ a 25 mmHg durante 15 minutos, inclusive presión arterial a 30 mmHg, pero buen mantenimiento de otras constantes metabólicas, no hubo daño neuronal en los animales que sobrevivieron a la hipoxia llevada a nivel letal; en cambio, cuando la hipoxia fue asociada con episodio de isquemia o paro cardiaco, todos los animales mostraron necrosis cerebral¹⁴. En casos humanos de coma debido a episodios de hipoxia grave por obstrucción respiratoria como en bronquitis obstructiva, pero en los que no hay paro cardiaco o isquemia asociada, no hay lesiones neurológicas residuales¹⁵. Al contrario, casos en los que se asocia la hipoxia aguda a paro cardiaco, como en casos de inmersión prolongada, o inhalación de nitrógeno puro, el daño cerebral es grave, igual que en el paro cardiaco¹⁶. En los casos de enfisema crónico se asocian anomalías cardiovasculares, desde hipertensión arterial sistémica hasta hipertrofia ventricular o hipertrofia cardíaca grave. Todo ello contribuye a generar lesiones cerebrales de gravedad variable y que a su vez son causa de los trastornos neurológicos secundarios⁷.

Las neuronas son células especializadas altamente susceptibles a las alteraciones de la homeostasis. Cualquier déficit crónico de los requie-

rimientos metabólicos de las células nerviosas, oxígeno y glucosa indispensables, como el que ocurre si se altera la ventilación pulmonar, conlleva, por hipoxia, a la posible muerte neuronal; y si, como ocurre frecuentemente, la hipoxia se complica con alteraciones cardiovasculares, se generan lesiones irreversibles del encéfalo, del tipo de la necrosis laminar o la destrucción total o parcial de la corteza y núcleos subcorticales^{9,14,17-20}.

Todo lo expuesto da cuenta de la enorme importancia de la función respiratoria en la homeostasis. Todo el conjunto de los procesos que participan en la homeostasis gobierna, de forma constante, la vida de cada célula de nuestro cuerpo; la meta de la ejecución de la homeostasis es proveer a la vida vegetativa de una etapa que los seres humanos pensantes, afluentes, identificamos como el bienestar.

REFERENCIAS

- Guyton AC, Hall JE, editors. *Functional organization of the human body and control of the "internal environment"*. In: *Medical physiology*. 10th ed. Philadelphia: Saunders; 2000. p. 2-8.
- Cannon WB. *La sabiduría del cuerpo*. México: Séneca; 1991. p. 373.
- Guyton AC, Hall JE, editors. *Cardiac arrhythmias, and their electrocardiographic interpretation*. In: *Medical physiology*. 10th ed. Philadelphia: Saunders; 2000. p. 134-142.
- Guyton AC, Hall JE, editors. *Digestion and absorption in the gastrointestinal tract*. In: *Medical physiology*. 10th ed. Philadelphia: Saunders; 2000. p. 754-763.
- Guyton AC, Hall JE, editors. *Pulmonary ventilation*. In: *Medical physiology*. 10th ed. Philadelphia: Saunders; 2000. p. 432-443.
- Berger AJ, Mitchell RA, Severinghaus JW. *Regulation of respiration (I)*. N Engl J Med 1977;297:92-97,138-143,194-201.
- Guyton AC, Hall JE, editors. *Respiratory insufficiency. Pathophysiology, diagnosis, oxygen therapy*. In: *Medical physiology*. 10th ed. Philadelphia: Saunders; 2000. p. 484-493.
- Guyton AC, Hall JE, editors. *Regulation of respiration*. In: *Medical physiology*. 10th ed. Philadelphia: Saunders; 2000. p. 474-483.
- Auer NR, Sutherland GR. *Hypoxia and related conditions*. In: Graham DI, Lantos PL, editors. *Greenfield's neuropathology*. London: Arnold; 2000. p. 233-280.
- Severinghaus JW, Mitchell RA. *Ondine's curse-failure of respiratory center automaticity while awake*. Clin Res 1962;10:122.
- Beal MF, Richardson EP Jr, Brandstetter R, Hedley-Whyte ET, Hochberg FH. *Localized brainstem ischemic damage and Ondine's curse after near drowning*. Neurology 1983;33:717-721.

12. Trout CO, Mills RM, Kiwull-Schöne HF, Schläfke ME, editors. *Ventral brainstem mechanism and control of respiration and blood pressure*. New York: Dekker; 1995. p. 944.
13. Jason GW, Pajurkova EM, Lee RG. High-altitude mountaineering and brain function: neuropsychological testing of members of a Mount Everest expedition. *Aviat Space Environ Med* 1989;60:170-173.
14. Miyamoto O, Auer RN. Hyperoxia, ischemia, and brain necrosis. *Neurology* 2000;54:362-371.
15. Sadove MS, Yon MK, Hollinger PH, Johnston KS. Severe prolonged cerebral hypoxic episode with complete recovery. *JAMA* 1961;175:1102-1104.
16. Hunter S, Ballinger WE Jr, Greer M. Nitrogen inhalation in the human. *Acta Neuropathol (Berl)* 1985;68: 115-121.
17. Neubuenger K. Lesions of the human brain following circulatory arrest. *J Neuropathol Exper Neurol* 1954;13: 144-160.
18. Cole G, Cowie VA. Long survival after cardiac arrest: Case report and neuropathology findings. *Clin Neuropathol* 1987;6:104-109.
19. Brierley JB, Graham DI, Adams JH, Simpsom JA. Neocortical death after cardiac arrest. A clinical, neurophysiological and neuropathological report of two cases. *Lancet* 1971;2:560-565.
20. Miller JR, Myers RE. Neuropathology of systemic circulatory arrest in adult monkeys. *Neurology* 1972;22:888-904.

Correspondencia:

Dr. Alfonso Escobar.
Departamento de Biología Celular y
Fisiología. Instituto de Investigaciones
Biomédicas, UNAM. Ciudad Universitaria.
México, DF., 04510.
Teléfono y fax: 52 55 5622 3850
e-mail: alesiz@servidor.unam.mx

