

11231



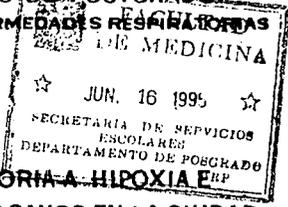
UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

1
2ej

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO

INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES RESPIRATORIAS DE MEDICINA



RESPUESTA VENTILATORIA A HIPOXIA E HIPERCAPNIA EN SUJETOS SANOS EN LA CIUDAD DE MEXICO, A 2240 M. DE ALTURA SOBRE EL NIVEL DEL MAR

T E S I S
PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALISTA EN:
N E U M O L O G I A
P R E B E N T A I
D R A. SALOME LILI ARELLANO VEGA



ASESORES: DR. ROGELIO PEREZ PADILLA
DR. JUAN CARLOS VAZQUEZ G.

FALLA DE ORIGEN

I N E R MEXICO, D.F.

JUNIO DE 1995





UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

*DR. JAIME VILLALBA CALOCA
DIRECTOR GENERAL Y PROFESOR TITULAR DEL CURSO
INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES RESPIRATORIAS*

*DRA. MARIA DEL ROCIO CHAPELA MENDOZA
SUBDIRECTORA GENERAL DE ENSEÑANZA*

*DR. JORGE SALAS HERNANDEZ
JEFE DE LA DIVISION DE ENSEÑANZA*

AGRADECIMIENTOS:

A los Dres. Rogelio Pérez-Padilla y Juan Carlos Vázquez, por la asesoría brindada.

A mis padres y hermanos

A mis pacientes

CONTENIDO

RESUMEN..... 5

INTRODUCCIÓN.....6

OBJETIVOS.....10

HIPÓTESIS.....10

PACIENTES Y MÉTODOS.....11

ANÁLISIS.....13

RESULTADOS.....15

DISCUSIÓN.....18

CONCLUSIÓN.....21

BIBLIOGRAFÍA.....22

TABLAS Y GRÁFICOS

RESUMEN

Las pruebas de respuesta ventilatoria a hipoxia e hipercapnia, son usadas para evaluar el control químico de la respiración. La ciudad de México está situada en una planicie a 2240 m de altura. La presión atmosférica es 23% menor que a nivel del mar (585 Torr vs 760); lo que traduce una ventilación 25% mayor y una PaO₂ apenas superior a 60 Torr. No existen suficientes informes sobre la respuesta a hipercapnia y ninguno a hipoxia a esta altitud. El objetivo del presente trabajo fue describir la respuesta ventilatoria a los estímulos hipóxico e hipercápnico en sujetos sanos en la ciudad de México. Estudiamos 15 sujetos sanos sin antecedentes de enfermedad pulmonar y con espirometría dentro de valores de referencia. Diez sujetos fueron mujeres y cinco hombres; con una media de edad 38 años (26-76 años). A la mayoría de los individuos se les practicaron por duplicado las pruebas de respuesta ventilatoria tanto a hipoxia como hipercapnia, de acuerdo a las técnicas de re-respiración descritas por Read y Rebeck-Campbell respectivamente. Cada prueba se analizó por separado y juntas (pruebas por duplicado) por un modelo de regresión lineal para obtener la pendiente de la recta (b) y el intercepto sobre el eje horizontal (a). Se evaluó la reproducibilidad inter e intrasujeto. Los resultados se compararon con los informados en la literatura, principalmente a nivel del mar. El promedio del valor de la pendiente (b) de todo el grupo fue de 0.69 ± 0.6 L/min/%SaO₂ para la prueba de hipoxia, resaltando que en siete sujetos la respuesta fue plana. El valor de b para la prueba de hipercapnia fue de 2.98 ± 1.4 L/min/Torr. No hubo diferencias entre el análisis por separado o en una regresión. Cuando comparamos nuestros resultados con valores reportados en la literatura, encontramos que en la prueba de hipercapnia fue similar en el valor de b pero con interceptos menores; lo que traduce respuestas ventilatorias mayores a mismos niveles de PCO₂. Los resultados obtenidos para la repuesta a hipoxia fueron similares a un grupo nivel del mar pero diferentes a otro, lo que puede estar explicado, en parte, por la gran variabilidad observada en estas pruebas.

INTRODUCCIÓN

La respiración está regulada por un control quimiostático o metabólico y un control no quimiostático, también llamado voluntario o conductual (figura 1). El control metabólico tiende a mantener constante, en sangre arterial, las presiones parciales de oxígeno (P_{aO_2}) y de bióxido de carbono (P_{aCO_2}), así como la concentración de iones hidrógeno (pH), evitando la hipoxemia, la hipercapnia y la acidosis; por lo que es el más importante para la homeostasis¹.

Para que sea posible la regulación de la respiración se requiere de un sistema integrado por tres componentes encargados de: 1: La recolección de la información metabólica del organismo, que está dada por terminaciones nerviosas (quimiorreceptores) que responden normalmente a los cambios en el ambiente químico natural; 2: un sistema controlador, que consiste en los componentes del sistema nervioso central encargados de tomar las decisiones; y, 3: las vías nerviosas eferentes a través de las cuales se envían las modificaciones finales a la respiración² (figura 2).

Los quimiorreceptores están localizados en la superficie ventrolateral del bulbo raquídeo (quimiorreceptores centrales) y en los cuerpos aórtico y carotídeo (quimiorreceptores periféricos). El cuerpo carotídeo es el más importante para la respiración y es el responsable de la totalidad de la respuesta ventilatoria a hipoxia; asimismo, puede contribuir hasta con un 50% de la respuesta a hipercapnia. Por el contrario, los quimiorreceptores centrales no son sensibles a la hipoxia pero son los principales generadores de la respuesta ventilatoria al CO_2 . La respuesta final a los estímulos de hipoxia y/o hipercapnia consisten en un aumento del volumen corriente y/o frecuencia respiratoria modificando la ventilación minuto (VE)¹.

Aunque la importancia del O₂ y CO₂ sobre la respiración son conocidos hace más de un siglo, no había un acuerdo general sobre si una pérdida de O₂ o un exceso de CO₂ disuelto en sangre era más importante en el control de la ventilación. A finales del siglo pasado se creía que solamente el CO₂ y no el O₂ era el estímulo humoral para la respiración. En 1905, Haldane y Priestley fueron los primeros en cuantificar los efectos del CO₂ sobre la ventilación³. Actualmente, se ha descrito como un modelo lineal al patrón de respuesta ventilatoria con respecto al aumento progresivo de la PCO₂. No obstante, existe una gran variabilidad intra e intersujeto, con niveles de respuesta que oscilan, en sujetos sanos a nivel del mar, de 1 a 6 litros de aumento en la VE por cada Torr que aumenta la PaCO₂¹.

Por otra parte, se ha observado que en la respuesta ventilatoria a la hipoxia la VE no cambia hasta que la PaO₂ disminuye a 60 o 50 Torr, después de lo cual aumenta rápidamente haciendo una curva hiperbólica. Cuando se grafica la respuesta ventilatoria contra la SaO₂, en vez de la PaO₂, se obtiene una línea recta, lo que facilita el análisis y la interpretación de los resultados⁴.

EFFECTO DE LA ALTITUD SOBRE LA RESPIRACIÓN

La presión barométrica es la responsable directa de la presión alveolar de oxígeno y guarda una relación prácticamente lineal con respecto a la altitud. La presión barométrica a nivel del mar es de 760 Torr en comparación a 405 Torr a una altitud de 5 mil metros sobre el nivel del mar. El ascenso agudo a gran altitud produce un incremento inmediato en la ventilación. Típicamente la respuesta ventilatoria a la hipoxia aguda es predominantemente causada por aumento del volumen corriente con una menor contribución del incremento de la frecuencia respiratoria⁵.

El incremento agudo de la ventilación ante la exposición a gran altitud es probablemente el primero de una serie de adaptaciones que involucran cambios crónicos a la ventilación, el gasto cardíaco y las cifras de hematócrito y hemoglobina, que tienden a preservar el O₂ aportado a los tejidos. La consecuencia más obvia de la respuesta ventilatoria es una disminución del impacto de la hipoxia ambiental sobre la PO₂ del aire alveolar, sangre arterial y por ende a nivel tisular⁶. Durante la exposición simulada a altitud elevada se ha observado que a poco más de 6 mil metros de altura la presión alveolar de oxígeno (P_AO₂) puede disminuir al 50% si no hay respuesta ventilatoria⁷. Los efectos de la altura elevada no son sólo sobre la oxigenación, se acompañan de efectos adversos potenciales en la homeostasis ácido-básica ya que el incremento en la ventilación conduce rápidamente a hipocapnia y alcalosis que pueden inhibir directamente la respuesta ventilatoria a la hipoxia, por acción del cuerpo carotídeo y de los quimiorreceptores centrales⁸.

Después de la aclimatación a la altura elevada la ventilación se estabiliza en un nivel considerablemente mayor que a nivel del mar. Eventualmente en algunos individuos, sin embargo, esta fase hiperventilatoria da la llave para una hipoventilación relativa, subsecuentemente asociada a cambios en el estímulo ventilatorio⁹.

Se ha descrito que la hipoxia arterial es significativamente mayor en nativos que en recién llegados a gran altitud¹⁰; asociada, además, a una marcada reducción ó una virtual ausencia de la respuesta ventilatoria a hipoxia⁸. Niños y jóvenes residentes de los Andes en Perú y de las Montañas Rocosas del Colorado tienen respuesta ventilatoria normal. Por lo que la falta de respuesta a hipoxia es principalmente producto de la desensibilización adquirida sobre el tiempo. Hay pocas evidencias directas concernientes a los mecanismos de desensibilización hipóxica. Algunas observaciones en animales hacen pensar que un proceso de selección natural puede

intervenir en favor de generaciones más adaptadas^{11,12}. Similarmente los grupos étnicos nativos de gran altitud¹¹⁻¹³, pueden estar favorecidos por un mecanismo de selección genética a través de muchas generaciones. Existen observaciones equivalentes a nivel del mar, donde la respuesta ventilatoria, particularmente a hipoxia, está bajo control genético y puede explicar, en parte la amplia variabilidad descrita entre sujetos^{14,15}.

Si bien, la altitud de la ciudad de México (2240 m en promedio) no se considera gran altitud (arriba de 2800 m de altura sobre el nivel mar) si se encuentra en un plano intermedio, con repercusiones importantes en el intercambio gaseoso. La presión barométrica es 23% menor que a nivel del mar (585 vs 760 Torr), lo que traduce que la PaO₂ sea considerablemente menor (100 vs 65 Torr). La saturación arterial de oxígeno (SaO₂) es de 90-93%, lo que está muy cercano a la parte de mayor pendiente de la curva de disociación de la hemoglobina. Hay que recordar que esta pendiente alta, condiciona que pequeños cambios en la PO₂ pueden acompañarse de disminuciones marcadas en la SaO₂ y en el transporte de oxígeno. El impacto que la altitud en México puede tener en la respuesta ventilatoria no es bien conocido; existe un sólo informe de la respuesta ventilatoria al CO₂ a esta altitud donde se describió que la pendiente de respuesta a la PCO₂ era igual a la descrita para el nivel del mar, pero desplazada a la izquierda lo que significó que la respuesta ventilatoria al mismo nivel de PCO₂ fue hasta 6 veces superior para los habitantes de la ciudad de México¹⁶. En cuanto a la respuesta ventilatoria a hipoxia, no existen informes de altitudes intermedias, por lo que se desconoce si existen cambios similares a los de respuesta a hipercapnia, cuando se compara con los de nivel del mar.

OBJETIVOS

Describir la respuesta ventilatoria a hipoxia e hipercapnia en sujetos sanos en la ciudad de México, a 2240 metros de altura sobre el nivel del mar

Comparar la respuesta ventilatoria a los estímulos hipóxico e hipercápnicico en sujetos sanos en la ciudad de México con respecto a los valores descritos a nivel del mar.

HIPÓTESIS

La pendiente de la respuesta ventilatoria a hipercapnia en sujetos sanos en la ciudad de México, a 2240 metros de altura, es similar a la descrita a nivel del mar, con un desplazamiento de la misma a la izquierda, que traduce mucho mayor ventilación a niveles similares de PaCO₂.

La respuesta ventilatoria a hipoxia en sujetos sanos en la ciudad de México es menor que la descrita a nivel del mar; producto de la hipoxia relativa generada por la altitud intermedia y la aclimatación a la misma.

PACIENTES Y MÉTODOS:

Pacientes:

Se incluyeron sujetos sanos residentes de la ciudad de México por lo menos durante los últimos 6 meses previos al estudio y que aceptaran participar voluntariamente. Se eligieron sujetos asintomáticos con espirometría dentro de los valores de referencia para su edad, sexo y talla y que estuvieran libres de enfermedad pulmonar.

Los sujetos fueron estudiados por duplicado durante la mañana y en ayuno. Se realizaron dos pruebas de respuesta ventilatoria a hipoxia y dos a hipercapnia durante una sola sesión por la mañana o en dos con 24 horas de diferencia. El sujeto se sentaba en una silla cómoda en una habitación con poco ruido y con reposo de al menos 30 minutos antes de la prueba. Además, se encontraban ciegos a monitores o registros gráficos de la prueba.

Las pruebas de respuesta a hipercapnia se realizaron siguiendo la técnica de re-respiración descrita por Read¹ y que se esquematiza en la figura 3. Se usó una bolsa impermeable a gases de 6 a 8 litros de capacidad, llena con una mezcla de 7% de CO₂ y 93% de oxígeno (que permite re-respirar el CO₂ producido por el sujeto evitando la hipoxia tisular). La bolsa se encontraba dentro de una caja herméticamente cerrada, quedando expuesta al exterior por una boquilla a través de una llave de tres vías (en el otro extremo de la llave se dejaba expuesto al aire ambiente). Un neumotacógrafo (Hans-Rudolph Mod. 3913, Kansas city, MO USA), se comunicaba al interior de la caja por una de las paredes y se conectaba a un transductor de presión (Valyline mod. MP45-14-871). La señal de flujo era integrada y se obtenía un registro continuo de la ventilación en un polígrafo (Nihon-Kohden-Neurofax), (figura 4) Adicionalmente, se

monitoreaba la presión de bióxido de carbono al final de la espiración (PCO_{2et}) y la SaO_2 por oximetría de pulso con un monitor (Ohmeda modelo 4700 oxycap)

La bolsa se llenaba con un volumen de mezcla igual a la capacidad vital medida en el sujeto más 1 litro. El sujeto sentado, respiraba aire ambiente por la boquilla durante 5 minutos hasta alcanzar estado estable ($PCO_{2et} \pm 1$ Torr). Se giraba la llave de 3 vías para iniciar la re-respiración después de una espiración forzada. La prueba concluía después de 4 minutos o cuando el sujeto no podía continuar por disnea.

Para la prueba de respuesta ventilatoria a hipoxia se utilizó la técnica descrita por Rebeck y Campbell¹⁸ (figura 5). Esta prueba es similar a la anterior. Se utilizó una bolsa de 6 L conteniendo aire ambiente. Para mantener estable la PCO_2 se utilizó un circuito que unía la boquilla con el extremo distal de la bolsa. El aire era bombeado a través de este circuito (con un compresor que generaba hasta 30L/min, (regulado por un reóstato) pasándolo por un absorbedor (cal sodada) con el fin de mantener estable la PCO_{2et} durante toda la prueba. De igual manera que en la prueba de hipercapnia, se obtuvieron las señales de VE, SaO_2 y PCO_{2et} . (figura 6)

La prueba comenzaba con el sujeto respirando por la boquilla y la re-respiración iniciaba cuando se alcanzaba estado estable con PCO_{2et} a un nivel determinado previamente (PCO_{2et} basal). La prueba terminaba cuando la SaO_2 caía a 75% o cuando el sujeto tenía molestias (mareo o disnea que les impidiera continuar con la prueba).

ANÁLISIS

Se descartaron los datos de los primeros 30 segundos de la re-respiración como se acostumbra habitualmente. La VE se calculó respiración por respiración, para ello se midió el volumen corriente y la duración de la respiración en segundos, abreviada como Ttot. El cálculo de la VE fue por la siguiente fórmula:

$$VE = Vt \cdot 60 / Ttot$$

Donde Vt es el volumen corriente en litros. La ventilación se corrigió a BTPS y se graficó contra la PCO_{2et} y para la SaO_2 para las pruebas de hipercapnia e hipoxia respectivamente. Se calculó la pendiente de la curva por un modelo de regresión lineal utilizando un paquete estadístico (Systat). Los datos se ajustaron para la ecuación:

$$VE = b(PCO_2 - a)$$

Donde a es la PCO_2 con una ventilación de cero (intercepto de la pendiente en el eje horizontal) y b es la pendiente de la curva. Adicionalmente, se obtuvieron los diagramas de dispersión (PCO_{2et} o SaO_2 vs VE) de cada prueba practicada; y de ambas pruebas hechas por duplicado, graficadas en un sólo diagrama con su respectivo análisis de regresión. En cada gráfica se generó una línea obtenida por el método de Lowess (Systat 1994), que presupone un valor único de Y para cada valor de X con lo que la función de Y en X se representa en una sola línea.

Para el resultado final de la respuesta ventilatoria en un sujeto dado se utilizó el promedio de ambas pruebas realizadas (hipoxia e hipercapnia) y se

compararon con los resultados de las pruebas por duplicado analizadas en una sólo regresión. También se compararon los resultados con respecto al sexo. Finalmente, para evaluar la variabilidad de las pruebas se obtuvo el coeficiente de variación para la variabilidad intersujeto; mientras que para la variabilidad intrasujeto se obtuvo que las pruebas fueron diferentes de las practicadas por duplicado (prueba de *F* para muestras pareadas). Asimismo, se compararon las pruebas hechas el mismo día contra las hechas en dos días. Para el resto de las comparaciones se utilizó la prueba de *t* para muestras independientes y cuando las variables no cumplieron con una distribución normal se utilizó el equivalente no paramétrico (U de Mann-Whitney).

Finalmente, comparamos nuestros resultados con 4 diferentes estudios descritos en la literatura para hipercapnia^{16,17,19,20}, de los cuales uno fue realizado en la ciudad de México¹⁶. De igual manera, los resultados de la prueba de hipoxia se compararon con dos estudios realizados a nivel del mar^{21,22}. Para las comparaciones de estos grupos se utilizó análisis de varianza.

RESULTADOS

Estudiamos 15 sujetos sanos. Diez de los sujetos fueron mujeres y cinco hombres; con un promedio de edad de 38 años (rango 26 a 76). En 12 sujetos las pruebas de hipoxia e hipercapnia se practicaron por duplicado y en los 3 restantes sólo en una ocasión. Las características generales de los sujetos en cuanto a talla, peso y espirometría se describen en la tabla 1. Los resultados de los interceptos y de las pendientes se obtuvieron del promedio de ambas pruebas por separado (en los sujetos con una sólo prueba se utilizó el resultado de ésta) y juntas analizadas en una sólo regresión (tabla 2). No hubo diferencias significativas entre ambos sexos en cuanto a los intercepto y las pendientes. Durante la prueba de respuesta ventilatoria a hipercapnia la PCO_{2et} basal (al empezar la prueba) fue de 33.2 ± 2.8 Torr, con un promedio al final del estudio de 55.7 ± 6.7 Torr. La duración de la prueba fue de 6.4 ± 1.7 minutos. Doce de los 15 sujetos presentaron cefalea durante la prueba cediendo en todos ellos espontáneamente, sin registrar otros incidentes. El promedio del valor de la pendiente (b) para todo el grupo fue de 2.98 ± 1.36 L/min/Torr (promedio de las dos pruebas) con un intercepto en el eje horizontal (PCO_{2et}) de 33 Torr. En el análisis de las pruebas en una sólo regresión la pendiente fue de 2.72 ± 1.42 con un intercepto de 33 ± 7.5 . No hubo diferencias significativas entre ambos análisis por sexo o como grupo total.

Durante la prueba de hipoxia la SaO_2 basal fue de 95% (DE 1.8) con un promedio al final del estudio de 74% (DE 2.8). La duración promedio de la prueba fue de 5.5 (DE 1.6) minutos y ninguno presentó molestias como cefalea o disnea. La respuesta ventilatoria como promedio de las dos pruebas fue de 0.69 ± 0.6 L/min/% SaO_2

En 8 de los 12 sujetos con pruebas por duplicado las dos pruebas de hipoxia y ambas pruebas de hipercapnia se practicaron el mismo día y en los 4 restantes con un día de diferencia. En 1 sujeto de los 8 en que se practicaron las pruebas el mismo día, se encontró diferencia estadísticamente significativa entre la primera y segunda pruebas de hipoxia ($p < 0.05$); mientras tanto, en dos de los cuatro sujetos en que se practicaron las pruebas en dos días hubo diferencia significativa entre las pruebas. Por el contrario en ninguno de estos 12 sujetos hubo diferencia entre la primera y segunda prueba de hipercapnia, sin importar el tiempo entre las pruebas. Cuando se compararon por grupo los sujetos con pruebas por duplicado, el mismo día o en dos días, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre la pendiente y el intercepto. Sin embargo, en el análisis de las dos pruebas en una sólo regresión tanto para respuesta ventilatoria a hipoxia como hipercapnia se encontraron diferencias marginales (tabla 3).

Cuando comparamos nuestros resultados con respecto a los valores reportados en la literatura, encontramos que en la pendiente e intercepto de la prueba de respuesta ventilatoria a hipercapnia, el único grupo diferente (con respecto al resto de los informes) fue el de Sandoval y cols (tabla 4). Por lo que respecta a la prueba de respuesta a hipoxia nuestros resultados fueron similares a los de Rebeck y Woodley pero diferentes a los Rebeck y Campbell. Estas dos series también fueron diferentes entre sí (tabla 5).

La variabilidad de la respuesta ventilatoria a hipoxia se aprecia fácilmente en dos individuos con respuesta ventilatoria baja y alta respectivamente (figura 7) y en todo el grupo en la figura 8, que corresponde a las curvas (primera prueba de cada duplicado), obtenidas por el método de Lowess. En la figura 9 se muestran las curvas correspondientes a los 12 sujetos con las pruebas de hipoxia por duplicado analizadas

en una sólo regresión. Siete de los 15 individuos mostraron respuestas ventilatorias a hipoxia prácticamente planas.

La figura 10 muestra la respuesta ventilatoria a hipercapnia en un sólo sujeto: Mientras que en las figuras 11 y 12 se grafican las líneas de respuesta de la primera prueba de hipercapnia y de las pruebas por duplicado en una sólo regresión respectivamente. No se observaron respuestas ventilatorias planas a hipercapnia.

En la figura 13 se grafican las líneas de regresión para las pruebas de hipercapnia comparando nuestros resultados con los de tres series mas descritas en la literatura, de las cuales una corresponde a la ciudad de México (Sandoval) y otra a una altitud de 1500 m sobre el nivel del mar (Irsigler).

DISCUSIÓN

Las pruebas de respuesta a hipoxia e hipercapnia, por las técnicas de Read y Robuck-Campbell respectivamente, han sido las más ampliamente utilizadas para determinar el control respiratorio. No obstante, la mayoría de las series han correspondido a lugares a nivel del mar o alturas relativamente bajas. Asimismo, también existen numerosas series que describen lo propio a grandes alturas^{11,12,14}. Sin embargo, la altitud del altiplano de la República Mexicana oscila entre los 2200 y 2800 metros sobre el nivel del mar; que, si bien, no corresponde a gran altitud si tiene repercusiones en el intercambio gaseoso que afectan notablemente la respuesta ventilatoria.

Nuestros resultados no fueron diferentes, en cuanto a las pendientes, cuando se compararon con las series descritas a alturas menores, pero si fueron distintos con respecto a la serie de Sandoval y cols, que corresponde también a la ciudad de México. Esta serie es la que obtuvo mayor pendiente (4.52 l/min/Torr) de las cinco comparadas. Las diferencias encontradas entre el grupo de Sandoval y el nuestro, a pesar de ser de la misma altitud, puede estar explicado por las diferencias poblacionales entre ambas series. Por ejemplo, mientras Sandoval estudió 32 sujetos de los cuales 27 eran hombres, nosotros estudiamos 15 sujetos de los cuales 10 fueron mujeres. Adicionalmente, hay que considerar que los valores reportados tiene una gran variabilidad que va de 1 a 6 litros por cada Torr que aumente la PCO₂; lo que por si sólo podría justificar la diferencia encontrada en estos dos estudios.

Lo más notable con respecto a la influencia que ejerce la altura sobre la respuesta ventilatoria a hipercapnia, es que a mayor altura existe un desplazamiento a la izquierda del intercepto en el eje horizontal (PCO₂et). De acuerdo a esto, con los

resultados obtenidos en nuestra serie (intercepto de 33 Torr y con una pendiente de 2.98 L/min/Torr) al incrementar la PCO₂ a 50 Torr, la VE calculada sería de 50; casi igual a la calculada con los datos de Irsigler a 1500 metros de altura (VE=47 L/min); mientras que a nivel del mar (de acuerdo a los datos de Whitelaw) sería sólo cerca de la mitad (24 L/min). Haciendo el mismo cálculo con los resultados de Sandoval, al llegar a 50 Torr de PCO₂ la ventilación minuto sería casi el doble con respecto a nuestros resultados (90 vs 50) y casi cuatro veces superior con respecto a lo descrito a nivel del mar (figura 13).

Con respecto a la respuesta ventilatoria a la hipoxia nuestros resultados son estadísticamente diferentes a los de Rebeck y Campbell, pero similares a Rebeck y Woodley. Ambas series descritas en la literatura son a nivel del mar y también resultaron diferentes entre sí. Esto confirma la gran variabilidad que existe entre los sujetos y entre diferentes poblaciones. No obstante, hay que considerar que la mayoría de estas series incluyen pocos sujetos y pueden estar sometidas a errores de muestreo y distribuciones de acuerdo al sexo; a pesar de que en algunas de ellas no se han descrito diferencias con respecto al género.

Un punto particularmente interesante, es que siete de nuestros sujetos tuvieron una respuesta a la hipoxia prácticamente plana (figura 8), similar a lo descrito en grandes alturas¹¹; y que muy probablemente es consecuencia de la desensibilización de los quimiorreceptores a la hipoxia crónica. Durante el estímulo hipóxico, predeterminamos, por razones de seguridad, concluir la prueba cuando los sujetos alcanzaran una SaO₂ mínima de 75%, lo que puede ser poco para los habitantes de la ciudad de México, acostumbrados a hipoxia crónica relativa.

ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

En cuanto a la reproducibilidad, nuestros resultados son similares a los de otros autores³. La variabilidad intersujeto es muy amplia y cuando analizamos las diferencias en las pruebas por duplicado (variabilidad intersujeto) encontramos que la prueba de hipoxia tendía a ser más diferente cuando se practicaba en dos días a cuando se hacía en la misma mañana. Sin embargo, en la prueba de estímulo hipercápnico no observamos esta tendencia. Si bien no encontramos diferencias en el análisis por separado de las pruebas repetidas (promediando los resultados), con respecto al análisis de ambas pruebas en una sola regresión, si pudimos notar que en algunos sujetos con diferencia entre ambas pruebas (alta y baja respuesta), la curva en el análisis de una sola regresión, tendía a tomar forma escalonada.

CONCLUSIONES

La respuesta ventilatoria en la ciudad de México a 2240 m de altura sobre el nivel del mar está dada principalmente por la respuesta a estímulo hipercápnico y es notablemente superior con respecto a los valores reportados a alturas mas bajas. Esto es consecuencia principalmente de el desplazamiento de las curvas hacia la izquierda en los modelos de regresión. Por el contrario la respuesta ventilatoria a hipoxia es mucho menor con una alta frecuencia de respuestas planas entre los sujetos sanos; lo cual probablemente es una consecuencia a la aclimatación crónica a la altura.

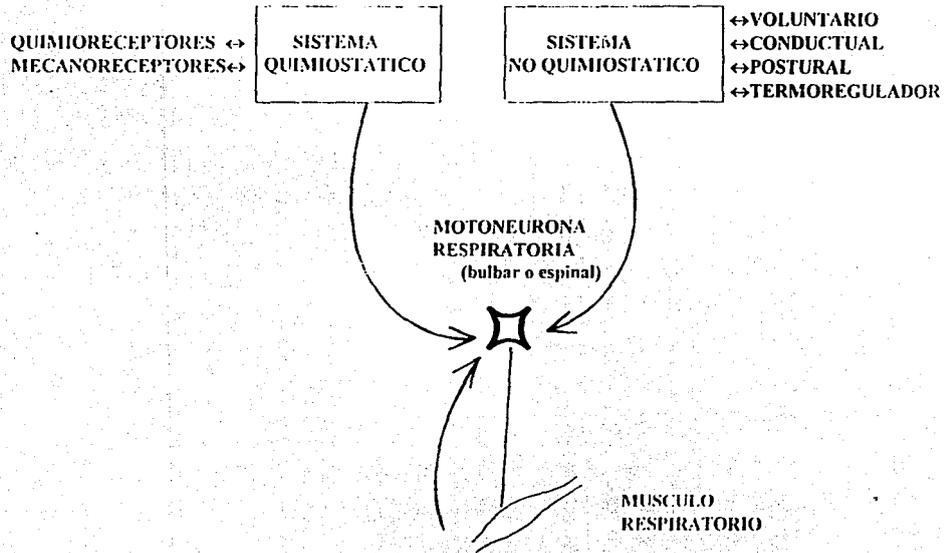
La utilidad de este estudio no se reduce a conocer las características del control respiratorio en sujetos sanos a una altura intermedia con respecto a nivel del mar o grandes alturas. Permitirá en lo subsecuente comprender mejor el comportamiento ventilatorio en enfermos pulmonares en esta altitud. Asimismo, su utilidad también se extiende a correlaciones con otros eventos fisiológicos como la desaturación durante el sueño y ejercicio. Sin embargo, se requiere de futuros estudios a esta misma altitud que busquen describir estos fenómenos en particular.

BIBLIOGRAFIA

1. Whipp J.B., Ward A.S. *control of ventilation. En Pulmonary function testing indications and interpretations. 1985 Grune and stratton, Inc.*
2. Forster HV, Bisgard GE, and Klein JP: *Effect of peripheral chemoreceptor denervation on acclimatization of goats during hypoxia. J Appl Physiol Respirat Environ. Exercise Physiol. 1985; 50:392-398.*
3. Rebeck SA, Slutsky SA. *Measurement of ventilatory responses to hypercapnia and hypoxia. En: Hornbein TF. Regulation of breathing. Part II. Lung biology in health and disease vol. 17. Marcel Dekker Inc, New York, Basel. 1981:745-772.*
4. Paulin GE. *Measurement of ventilatory control. Adult pulmonary function testing. 1992, cap. 9.*
6. Santiago TV, Edelman WH. *Mechanism of the ventilatory response to carbon dioxide. J. Clin Invest. 1976; 57:977-986.*
6. Hurtado A. *Natural acclimatization to high altitudes. En: Cunningham JC, Lloyd BB. The regulation of human. Oxford, UK: Blackwell. 1963: 8-15.*
7. Houston CS, Riley RL. *Respiratory and circulatory changes during acclimatization to high altitude. Am J Physiol. 1947; 149:565-588.*
8. Weil J. *Ventilatory control at high altitude. Chapter 21. En: Fishman AP. Handbook of respiratory physiology. The respiratory system II 1985.*
9. Severinghaus JW. *Hypoxic respiratory drive and its loss during chronic hypoxia. Clin Physiol 1972; 2:57-79.*
10. Chioldi H. *Respiratory adaptations to chronic high altitude hypoxia. J Appl Physiol 1957; 10:81-87.*
- 11: Lahiri S, Brody SS, Motoyama EK, Velazquez. *Regulation of respiration in newborns at high altitude. J Appl Physiol Respirat Environ Exercise Physiol 1978, 44:673-678.*

12. Ward MP, Milledge JS, West JB. *High altitude medicine and physiology*. University of Pennsylvania Press, 1989.
13. John ST, Glasser RL, King RA. Apneustic breathing after vagotomy in cats with chronic pneumotoxic center lesions. *Respir Physiol* 1971; 12:239-250.
14. Dawes GS, Fox EH, Leduc BM, Liggins GC, Richards TR. Respiratory Movements and rapid eye movement sleep in the foetal lamb. *J Physiol London* 1972, 220: 119-143.
15. Loeschke HH, DeLattre HJ, Schlafke ME, Throuth CO. Effects on respiration and circulation of electrical stimulation the ventral surface of the medulla oblongata. *Respir Physiol* 1970; 10: 184-197.
16. Sandoval ZJ, Herrera LE, Fernández BP, Martínez ML, Seone M. Estudio del centro respiratorio en sujetos normales a 2240 metros sobre el nivel del mar. La respuesta ventilatoria y de la presión de oclusión (P_O:1) al estímulo del CO₂. *Arch Inst Cardiol Mex*. 1984; 54:345-354.
17. Read DJC. A clinical method for assessing the ventilatory response to CO₂. *Australas Am Med* 1966 16:20.
18. Rebeck A.S., Shusky A.S. chapter II. In regulation of breathing, part II. Thomas F. Hornbein 1981:745-772.
19. Whitelaw WA, Derenne J, Mulic-Emili. En occlusion pressure as a measure of respiratory center output in conscious man. *Respir Physiol* 1975; 23: 181-191.
20. Iringler G.B.:En carbon dioxide lines in young adults: the limits of the normal response. *Am Rev Respir Dis* 1976; 114:529-536.
21. Rebeck AS, Campbell EJM. A clinical method for assessing the ventilatory response to hypoxia. *Am Rev Respir Dis* 1974; 109:345-350.
22. Rebeck AS, Woodley WE. Ventilatory effects of hypoxia and their dependence on P_{CO2}. *J. Appl Physiol* 1975; 38:16-19.

Figura 1. Organización del control respiratorio



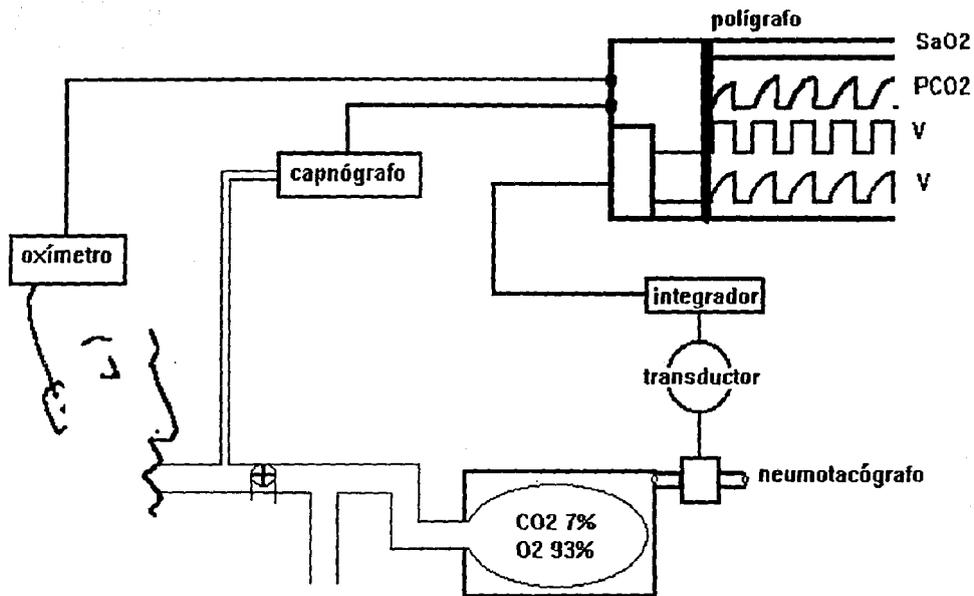
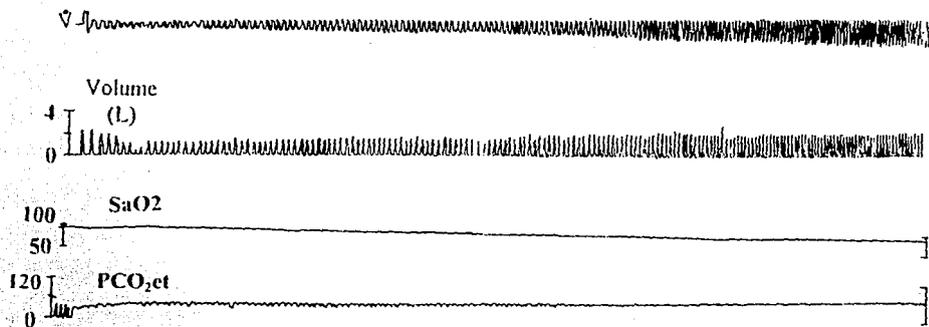


Figura 3. Diagrama del dispositivo utilizado para la prueba de respuesta ventilatoria a hipercapnia por la técnica de Read.

Figura 4. Registro gráfico de la respuesta ventilatoria a hipercapnia



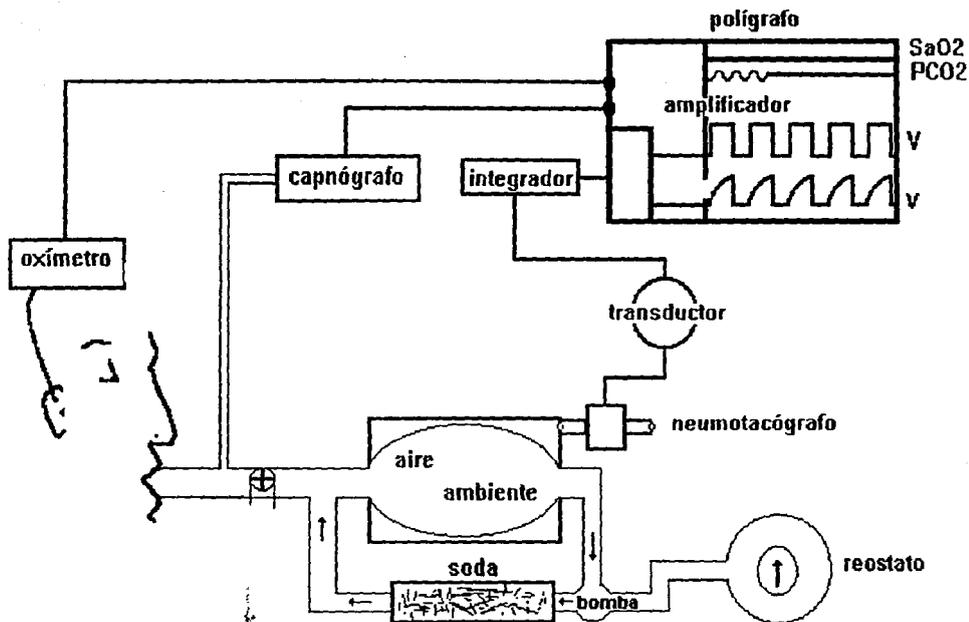


Figura 5. Diagrama del dispositivo utilizado para la prueba de respuesta ventilatoria a hipoxia por la técnica de Rebeck-Campbell

Figura 6. Registro gráfico de la respuesta ventilatoria a hipoxia

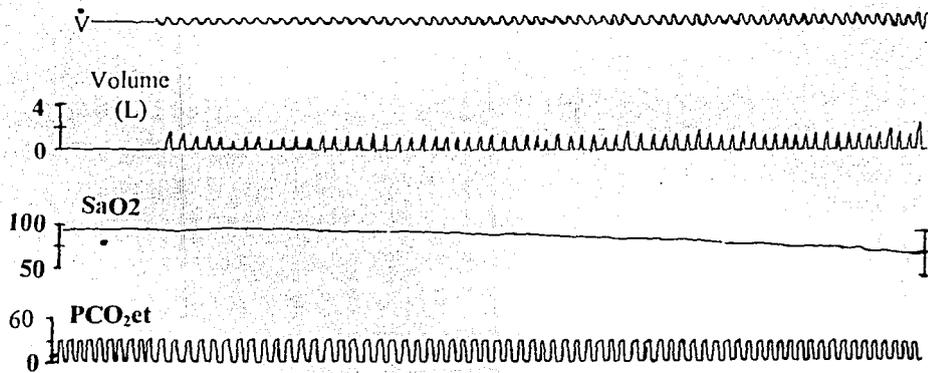


Figura 7. Se muestran dos sujetos con respuestas ventilatorias a hipoxia alta y baja respectivamente.

PRUEBA DE HIPOXIA

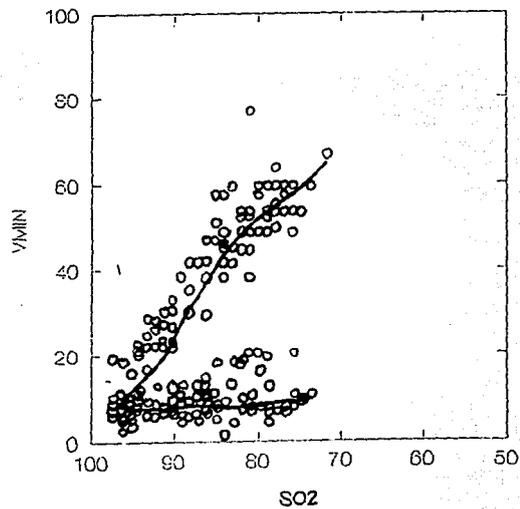


Figura 8. Curvas de respuesta ventilatoria a la primera prueba de hipoxia en los 15 sujetos.

PRUEBA DE HIPOXIA

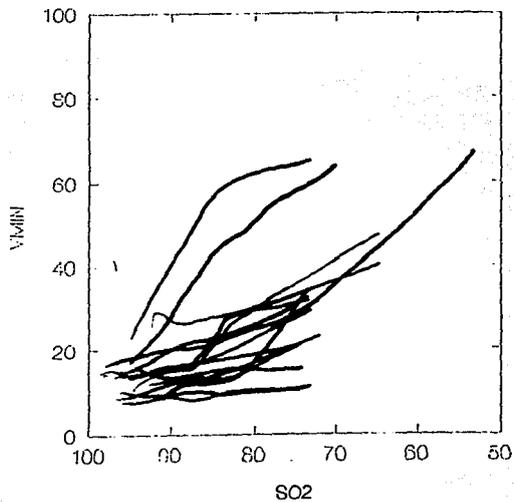


Figura 9: Curvas de respuesta ventilatoria en 12 pruebas de hipoxia hechas por duplicado y analizadas en una sólo regresión.

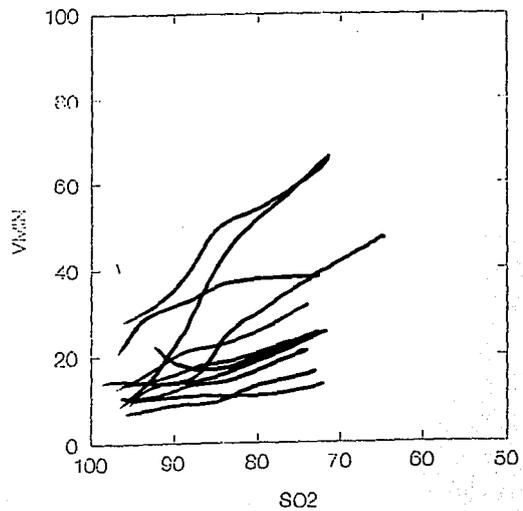


Figura 10. Ejemplo de respuesta ventilatoria a hipercapnia en un un hombre de 29 años.

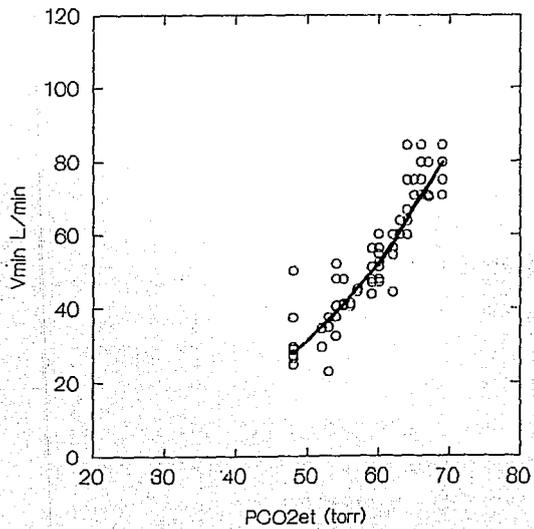


Figura 11. Curvas de respuesta ventilatoria a la primera prueba de hipercapnia en 15 sujetos.

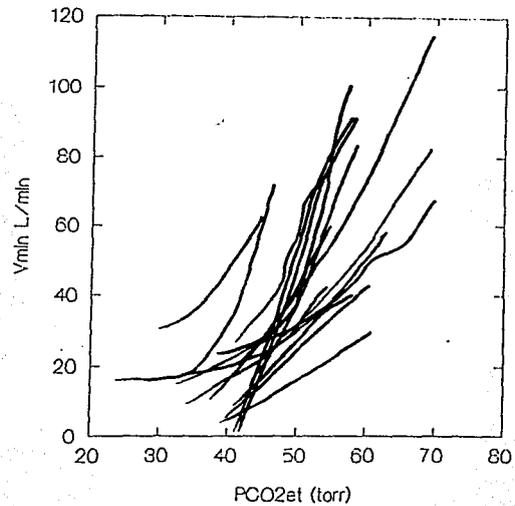


Figura 12. Curvas de respuesta ventilatoria en 12 pruebas de hipercapnia hechas por duplicado y analizadas en una s3la regresi3n.

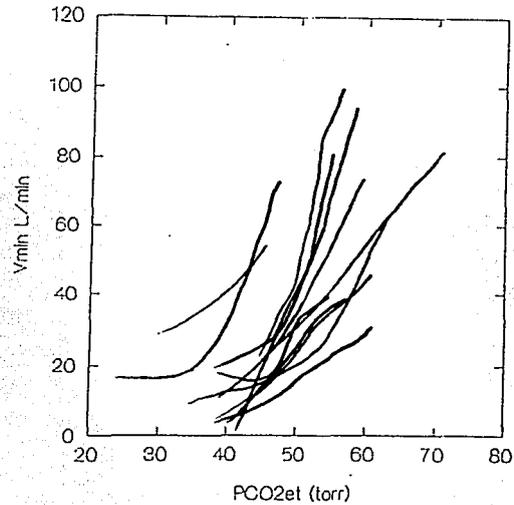


Figura 13. Gráfica de las rectas de respuesta ventilatoria a hipercapnia en diferentes alturas

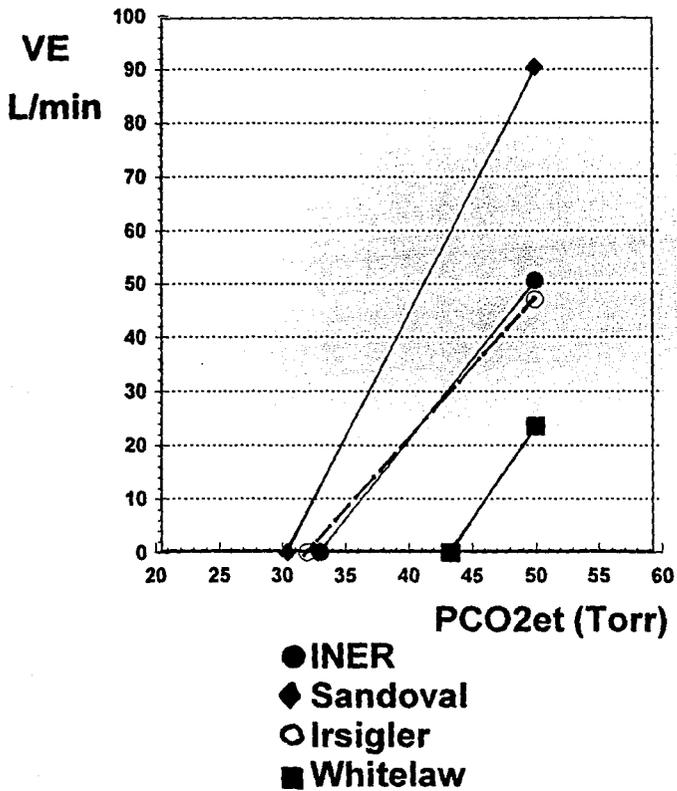


TABLA 1. CARACTERÍSTICAS GENERALES DE LOS SUJETOS

	Edad	Talla m	Peso kg	FVC%	FEV1%	FEV1/ FVC
Mujeres n=10 X(DE)	35(9)	1.59(0.07)	56(9)	113(14)	109(11)	87
Hombres n=5 X(DE)	45(23)	1.69(0.07)	69(5)	111(16)	105(19)	82(2)
Total n=15 X(DE)	38(14)	1.62(0.08)	61(10)	112(14)	108(13)	85(4)

FVC%: capacidad vital forzada expresada en % del predicho; FEV1%: volumen espirado en un segundo en % del predicho.

TABLA 2. RESULTADOS DE LA RESPUESTA VENTILATORIA
PROMEDIO DE LAS DOS PRUEBAS* LAS DOS PRUEBAS EN UNA REGRESIÓN†

	HIPOXIA		HIPERCAPNIA			HIPOXIA		HIPERCAPNIA	
	Intercepto (a) %SaO2	Pendiente (b) L/min/ SaO2	Intercepto (a) Torr	Pendiente (b) l/min/ Torr		Intercepto (a) % SaO2	Pendiente (b) L/min/ SaO2	Intercepto (a) Torr	Pendiente (b) L/min/ Torr
MUJERES (N=10)					N=9				
X	207.4	0.5	30.8	2.8	X	131.9	0.7	32	2.5
DE	341.3	0.5	7.5	1.6	DE	32.9	0.7	8	1.5
CV	164%	93.8%	24.6%	55.8%	CV	25%	89%	26%	60%
HOMBRES (N=5)					N=3				
X	113	0.98	37	3.4	X	99.8	0.8	37.5	3.4
DE	11	0.6	2	0.9	DE	22.5	1	1.7	1.1
CV	10%	57%	6%	27%	CV	23%	121%	4%	33%
TOTAL (N=15)					N=12				
X	176	0.69	33	2.9	X	124	0.8	33	2.7
DE	278	0.5	7	1.4	DE	33	0.7	7.5	1.4
CV	158%	80%	21%	46%	CV	27	93%	23%	52%

Los resultados están expresados como el promedio (*) de las pruebas por duplicado de hipoxia e hipercapnia o ambas analizadas en una sola regresión (†). No hay diferencia estadísticamente significativa entre hombres y mujeres por ambos análisis.

TABLA 3. DIFERENCIAS ENTRE LAS PRUEBAS POR DUPLICADO HECHAS EL MISMO DIAS O EN DOS DIAS. ANALIZADAS POR SEPARADO Y EN UNA SOLA REGRESION

PROMEDIO DE LAS DOS PRUEBAS

LAS 2 PRUEBAS EN UNA REGRESION

	HIPOXIA		HIPERCAPNIA			HIPOXIA		HIPERCAPNIA	
	Intercep to (a) %SaO2	Pendient e (b) L/min/Sa O2	Intercep to (a) Torr	Pendient e (b) L/min/Torr		Intercep to (a) % SaO2	Pendient e (b) L/min/Sa O2	Intercep to (a) Torr	Pendient e (b) L/min/Torr
Pruebas el mismo día N=8					N=8				
X	251.6	0.8	33.6	2.9	X	118.9	0.9	34.3	2.2
DE	363	0.6	4.7	1.4	DE	25.7	0.8	4.4	1.0
CV	144%	75%	14%	47%	CV	22%	78%	13%	47%
Pruebas en 2 días N=4					N=4				
X	137.2	0.5	31.3	3.4	X	133.8	0.3*	31.8	3.7†
DE	18.3	0.2	12.3	1.9	DE	47.5	0.3	12.5	1.7
CV	13%	35%	39%	56%	CV	36%	100%	39%	45%

* p=0.06 (U de Mann Whitney).

† p=0.08 (U de Mann Whitney).

TABLA 4. COMPARACION DE RESULTADOS DE LA PRUEBA DE RESPUESTA VENTILATORIA A HIPERCAPNIA CON VALORES REPORTADOS EN LA LITERATURA

	n	Intercepto a	Pendiente b
INER	15	33(2.8)	2.98(1.4)
Sandoval¹²	32	30(4)	4.5(1.3)*
Read¹³	21		2.7(1.2)
Whitelaw¹⁵	10	43(3.6)	3.4(0.9)
Irsigler¹⁶	126	32(7.5)	2.6(1.2)

* p<0.001, por análisis de varianza. Esta serie corresponde la misma altitud (2240 m sobre el nivel del mar).

TABLA 5. COMPARACION DE RESULTADOS DE LA PRUEBA DE RESPUESTA VENTILATORIA A HIPOXIA CON VALORES REPORTADOS EN LA LITERATURA

	n	Intercepto a	Pendiente b
INER	15	176(278)	0.7(0.5)
Rebuck y Campbell¹⁷	9		1.7(1.2)*
Rebuck y Woodley¹⁸	11		0.6(0.4)

* p=0.05 por análisis de varianza.