

Control de la ventilación y regulación del estado ácido-base del pez al hombre

Control of ventilation and regulation of acid-base status from fish to man

De Vito, Eduardo L.^{1,2} 

Recibido: 20/06/2022
Aceptado: 09/08/2022

Plus ça change, plus c'est la même chose.
Alphonse Karr (1808-1890)

Correspondencia

Eduardo L. De Vito
E-mail: eldevito@gmail.com

RESUMEN

Este artículo analiza ciertos aspectos evolutivos en el intercambio gaseoso, el desarrollo pulmonar, la bomba respiratoria, el estado ácido-base y el control de la ventilación en relación con un evento trascendente: el pasaje de la vida acuática a la terrestre. Su estudio puede permitir comprender ciertos aspectos con los que lidiamos en la práctica clínica: ¿Por qué las personas con debilidad muscular respiratoria extrema respiran como ranas (respiración *frog*)?, ¿Por qué los recién nacidos con dificultad respiratoria tienen aleteo nasal y quejido espiratorio?, ¿cómo es posible que los músculos abdominales, típicamente espiratorios, asistan a la inspiración en casos de la parálisis diafragmática?, ¿por qué en la insuficiencia respiratoria el patrón respiratorio tiene menos variabilidad y se torna más rígido? y, por último, ¿es posible imaginar un pH neutro que no tenga el valor de 7,0, para qué sirve este conocimiento y como se deben interpretar los gases en hipotermia?

La transición del agua a la tierra es una de las más importantes e inspiradoras de las grandes transiciones en la evolución de los vertebrados. Ante la sorprendente diversidad de organismos vivos, es tentador imaginar una cantidad enorme de adaptaciones evolutivas para resolver los diferentes desafíos que cada especie tiene para la vida en la tierra. Hay desarrollos tempranos que comparten algunos factores cruciales y algunas de las redes genéticas regulatorias cercanas y lejanas están conservadas. Somos testigos de hallazgos clínicos que son el testimonio de especies que han vivido en épocas remotas y nos han legado su historia evolutiva.

Palabras clave: Equilibrio ácido-base; Hipotermia; Imidazol; Evolución biológica; Parálisis respiratoria; Centro respiratorio

ABSTRACT

This article analyzes certain evolutionary aspects of gas exchange, lung development, the respiratory pump, the acid-base status and control of ventilation in relation to a significant event: the passing from aquatic to terrestrial life. By studying this, we can understand certain aspects that are present in the clinical practice: Why do people with extreme respiratory muscle weakness breathe as frogs? (frog breathing); why do newborns with breathing difficulties have nasal flaring and expiratory grunting?; how is it possible that abdominal muscles, which are typically expiratory, assist with inspiration in cases of diaphragmatic paralysis?; why does the breathing pattern of respiratory failure has less variability and becomes more rigid? and, finally, is it possible to imagine a neutral pH that doesn't have the 7.0 value?; what's the use of this knowledge, and how should gases in hypothermia be interpreted?

Water-to-land transition is one of the most important and inspiring major transitions of vertebrate evolution. Given the amazing diversity of living organisms, it is tempting to imagine an enormous amount of evolutionary adaptation processes to solve the different challenges of living on earth faced by each species. There are certain early development processes that share some crucial factors, and some of the close and distant gene regulatory networks are conserved. We are witnesses of clinical findings that serve as testimony of the species that lived in remote times and left us their evolutionary history.

Key words: Acid-base equilibrium; Hypothermia; Imidazole; Biological evolution; Respiratory paralysis; Respiratory center

El objetivo de este artículo es analizar ciertos aspectos respiratorios evolutivos, particularmente en el intercambio gaseoso, el desarrollo pulmonar, la bomba respiratoria, el estado ácido-base y el control de la ventilación en relación con un evento trascendente: el pasaje de la vida acuática a la vida terrestre.

Su estudio puede ayudar a comprender ciertos aspectos con los que lidiamos frecuentemente en la práctica clínica: ¿Por qué las personas con debilidad muscular respiratoria extrema respiran como ranas (respiración *frog*)?, ¿por qué los recién nacidos con dificultad respiratoria tienen aleteo nasal y quejido espiratorio?, ¿cómo es posible que los músculos abdominales, típicamente espiratorios, puedan asistir a la inspiración en casos de parálisis diafragmática?, ¿por qué en la insuficiencia respiratoria el patrón respiratorio (además de rápido y superficial) tiene menos variabilidad y se torna más rígido? y, por último, ¿es posible imaginar un pH neutro que no tenga el valor de 7,0, para qué sirve este conocimiento y como se deben interpretar los gases en hipotermia?

La transición del agua a la tierra es una de las más importantes e inspiradoras de las grandes transiciones en la evolución de los vertebrados. El primer pez apareció hace unos 438 millones de años y la transición del pez tetrápodo hacia la tierra fue hace unos 375 millones de años; ellos fueron los protagonistas de ese evento único: emergieron del agua y respiraron aire. Eran exotérmicos e incapaces de sostener niveles elevados de actividad física y evolucionaron a dos grandes clases de vertebrados con altos niveles de consumo máximo de oxígeno: los mamíferos y las aves.¹ La habilidad terrestre parece coincidir con el origen de las extremidades; hubo una coexistencia de rasgos acuáticos, como las branquias, la aleta de la cola y las extremidades.²

CAMBIOS EN LA COMPOSICIÓN DE GASES EN LA BIOSFERA

Las fluctuaciones de los niveles de O₂ y CO₂ en la biosfera han determinado las formas y los medios

por los cuales se incorporaba el O_2 y se eliminaba el CO_2 . Durante la era Paleozoica tardía (unos 300 millones de años), durante un período de unos 120 millones de años, el nivel de O_2 aumentó a un máximo del 35% y, luego, cayó precipitadamente a un mínimo del 15% en el Triásico. Estos cambios se duplicaron en el agua y tuvieron como resultado grandes eventos, como extinciones masivas.

Los niveles más altos de CO_2 ocurrieron en el Ordovícico y el Silúrico, mientras que, en el Carbonífero, ese nivel había descendido al actual (0,036%), aunque al final del Pérmico había aumentado por un factor de tres. La estructura y función de los intercambiadores de gases iniciales se produjeron en gran medida por selección natural en condiciones ambientales que eran totalmente diferentes a las actuales.³

EL AMBIENTE ACUOSO Y TERRESTRE

La composición gasométrica del aire es bien conocida por nosotros. El oxígeno del agua de mar deriva en gran parte del aire, por lo que está formado por los mismos gases de la atmósfera. Como el oxígeno es más soluble en el agua que el nitrógeno, se encuentra en mayor proporción que en el aire. Pero desde el punto de vista del oxígeno disuelto (molecular), mientras que en el aire hay 210 cm^3 de O_2/L , en el agua de mar hay solo 9 cm^3/L . Así, en términos generales, el oxígeno disuelto es mucho menos abundante en el agua que en el aire.

La presencia de algas macroscópicas y microscópicas contribuye en relación directa con la iluminación a la oxigenación del agua de mar. Solo el 1% de la luz que incide sobre la superficie del mar llega a los 200 m de profundidad (zona fótica).⁴ Así la disponibilidad de O_2 disminuye notablemente conforme aumenta la profundidad del agua.

INTERCAMBIO GASEOSO

La modificación más dramática en el intercambio gaseoso se produjo como consecuencia de la modificación en la estructura de los tegumentos. En el agua, el intercambio gaseoso se producía por dos vías: los tegumentos y las estructuras respiratorias incipientes. Con el salto a la vida terrestre y la aparición de las escamas (reptiles) los tegumentos iban a proteger de la desecación, pero se harían menos permeables al intercambio de los gases.

En las aves y mamíferos, las plumas y los pelos vedaron definitivamente el intercambio gaseoso cutáneo, función que desempeñaría exclusivamente el pulmón mediante el ingreso de aire por la boca. Comenzó a conformarse el aire alveolar, una estación intermedia entre el aire atmosférico y la sangre, con una composición gasométrica, temperatura y humedad remarcablemente estables. De manera que el pulmón de los mamíferos evolucionó para enfrentar un conjunto único de desafíos:

- Asegurar un suministro eficiente de aire inspirado a todas las unidades pulmonares cuya superficie de intercambio gaseoso alcanzaría unos 70-150 m^2 en el hombre, dentro de un espacio torácico confinado,
- esa gran superficie de intercambio de gases debería estar asociada con un espesor de barrera mínimo y,
- debería generarse una red microvascular para acomodar todo el gasto cardíaco del ventrículo derecho y resistir las tensiones mecánicas cíclicas que aumentan varias veces desde el reposo hasta el ejercicio.

Los órganos del aparato respiratorio que tienen diversos animales acuáticos, entre ellos los peces, son las branquias (o agallas) y el opérculo. La dinámica de apertura y cierre de las branquias está controlada por los nervios craneales derivados de los arcos branquiales (trigémico, facial y glossofaríngeo). En las ranas, la inervación del área branquial se desarrolla a partir de los nervios craneales facial, glossofaríngeo y vago.⁵ La Figura 1 muestra el aspecto morfológico de los pulmones de los vertebrados según JN Marina.³

Los mamíferos y las aves son las dos grandes clases de vertebrados con altos niveles de consumo máximo de oxígeno.¹ Una característica notable de estos dos grupos es que, aunque la fisiología de los sistemas cardiovascular, renal, gastrointestinal, endocrino y nervioso muestra muchas similitudes, los pulmones son radicalmente diferentes.⁶

Nuestra perspectiva de mamíferos autoconscientes podría hacernos pensar que hemos sido más exitosos que las aves. Desde ciertos aspectos parece ser lo opuesto. West y Watson propusieron que el pulmón de las aves es superior al del mamífero, y que la evolución fue por el camino equivocado para este último:¹

- Una diferencia importante es que la ventilación de la zona de intercambio de gases (zona respiratoria de West) tiene un patrón de flujo



Figura 1. Aspecto morfológico de los pulmones en los vertebrados según JN Maina.³ De izquierda a derecha: Pulmones de un anfibio urodelo (salamandras), un anfibio anuro (ranas, sapos), un reptil (monitor de la sabana), un mamífero (conejo) y un ave (pollo). En general, la tendencia evolutiva ha sido desde sacos simples con poca superficie de intercambio hasta estructuras lobuladas complejas y amplias superficies de intercambio.

continuo en las aves, pero es alternante en el mamífero.

- Las aves movilizan los gases mediante la convección, mientras que los mamíferos necesitan, además, de difusión en las vías aéreas terminales.⁷
- Las aves tienen un parénquima más uniforme con espacios terminales pequeños muy entramados con los capilares, un espesor mínimo de la membrana y en definitiva un intercambio de gases más eficiente.
- Las aves han separado las funciones de ventilación y de intercambio de gases, parecen ser menos vulnerables a broncoaspiración y su consumo de oxígeno en relación con su peso corporal es mayor que el de los mamíferos.

Por todo esto, desde el punto de vista de la estructura y la función, el pulmón de las aves es superior.¹ El hombre no fue la meta de la evolución (que no tiene meta) y menos aún el pulmón de los mamíferos. La evolución procede en forma gradual, no necesariamente hacia estructuras más complejas.⁸

En virtud del gran desarrollo de su cerebro, el hombre es una criatura agudamente autoconsciente, capaz, en un grado inmensamente mayor que cualquier otro animal, de aprovechar la experiencia individual y social. Pero mientras que un alpinista lucha para llegar a la cima del Everest, lo están esperando unos gansos volando sobre su cabeza.

LA BOMBA RESPIRATORIA

La evolución a la vida terrestre confinó el intercambio gaseoso a los pulmones que evolucionaron hacia

una gran superficie de intercambio expuesta a un aire alveolar muy controlado que hubo que mover (ventilar) para tomar aire desde la atmósfera. La bomba respiratoria en sus diferentes versiones se encargó de esto último.⁹

La Figura 2 muestra una representación gráfica (dendrograma) de varios grupos de vertebrados en relación con la estrategia utilizada respecto de la bomba respiratoria.⁹ Es posible observar el cambio de una **bomba bucal** impulsada por músculos branquiométricos (del aparato faríngeo) e hipobranquiales (laringe, lengua, mandíbula) inervados por nervios craneales a una **bomba de aspiración** torácico-abdominal impulsada por músculos axiales inervados por nervios espinales con neuronas premotoras situadas en la columna respiratoria ventral.

Los pasos iniciales en la evolución de la respiración en el aire fueron una modificación del comportamiento en la superficie y cambios en las válvulas de la boca/espírículo/narinas y el opérculo y la glotis (o sus equivalentes), es decir, cambios en la activación de los músculos que dilatan o contraen varias aberturas. Esto permitió tanto la respiración acuática como aérea. Los cambios en los músculos de la bomba respiratoria evolucionaron más tarde.¹⁰ De manera que la evolución de los mecanismos respiratorios en los vertebrados progresa desde la ventilación acuática promovida principalmente por una bomba de fuerza bucal hasta la ventilación aérea impulsada principalmente por una **bomba de aspiración o succión**. Solo los mamíferos tienen diafragma muscular, su origen es axial y está inervado por neuronas motoras espinales (nervio frénico) y no por los pares craneanos.

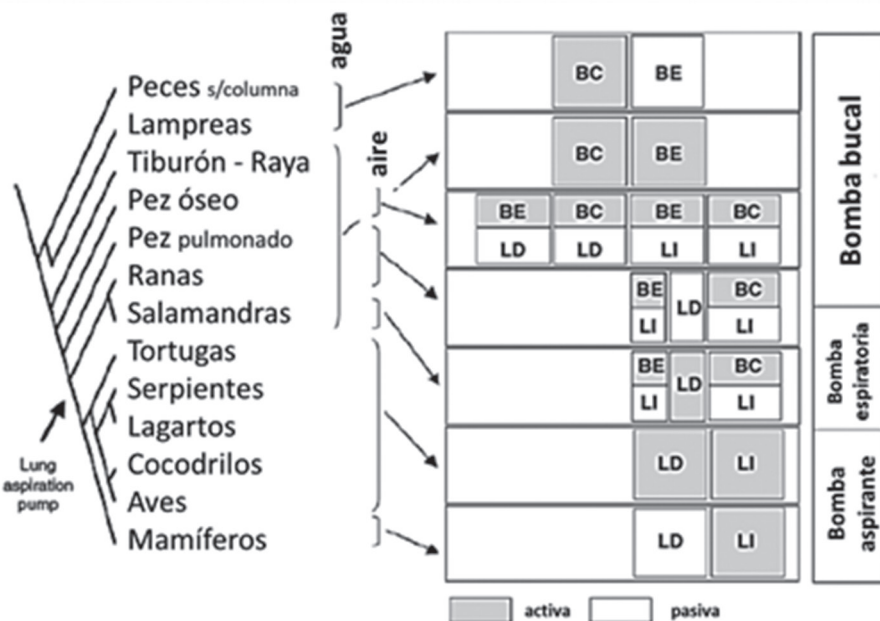


Figura 2. Dendrograma de varios grupos de vertebrados que muestra las fases activa/pasiva de los ciclos de ventilación bucal/pulmonar asociados con la respiración acuática y aérea. BE = Expansión bucal, BC = Compresión bucal, LD = Deflación pulmonar, LI = Inflación pulmonar). Modificado de WK Milsom.⁹

Entre ambos extremos de la bomba bucal y bomba aspirante tuvo lugar la **espiración activa** (Figura 2, bomba espiratoria).⁹ Este mecanismo intermedio entre la bomba bucal de peces y anfibios y la bomba de aspiración de reptiles, aves y mamíferos era poco conocido. Se ha demostrado que muchos anfibios usan los músculos axiales para la espiración activa junto con la bomba bucal para la inspiración activa. Esto sugiere que la respiración por aspiración evolucionó en dos pasos:

- del bombeo bucal exclusivo, al bombeo bucal para la inspiración y los músculos axiales para la espiración y, luego, tuvo lugar
- la respiración por aspiración exclusiva, usando los músculos axiales tanto para la espiración como para la inspiración.

En los mamíferos, vemos un cambio en las contribuciones relativas de la distensibilidad de la pared torácica y la resistencia del flujo de aire al trabajo pulmonar (la primera domina en aves y reptiles, la última adquiere mayor importancia en los mamíferos). Además, se observa la evolución a un **diafragma muscular** y una reducción en la necesidad de deflación pulmonar activa a medida que el sistema vuelve al estado de equilibrio después de la inhalación (retroceso elástico). Se

va formando así la capacidad residual funcional (CRF), un volumen pulmonar al fin de la espiración tranquila y que representa el balance entre las fuerzas que expanden el pulmón y las que tienden a colapsarlo (reposo respiratorio).

En peces, anfibios y la mayoría de los reptiles, existe una cierta división entre la cavidad torácica y la abdominal. Esta partición es incompleta y muy poco eficiente como bomba respiratoria. En los reptiles avanzados y en todos los mamíferos, se consigue una separación completa de las cavidades torácica y abdominal; esta separación se musculariza en el caso de los mamíferos. Estamos en presencia del diafragma como músculo y de la respiración por aspiración (presión negativa).¹⁰

EVOLUCIÓN DE LA REGULACIÓN ÁCIDO BASE

En los seres humanos, la PaCO_2 es controlada de manera estricta. A lo largo del día y de la noche y aún con la participación de otras funciones no respiratorias, su variación es de unos pocos mmHg. Además, a diferencia de la PaO_2 que declina con la edad, la PaCO_2 permanece constante durante toda la vida. Por esto, cualquier desviación sostenida

de la PaCO_2 debe ser vista como una alteración significativa de la homeostasis.¹¹

¿Cuál es la importancia del control tan estricto de la PaCO_2 y cómo se logra? El estudio de la evolución de los vertebrados desde la vida acuática hacia la terrestre y de la capacidad de regular la temperatura corporal, permiten entender por qué la PaCO_2 debe ser mantenida dentro de límites tan estrechos.

En la **vida acuática** bajo una dinámica poiquiloterma, la temperatura corporal no es constante, sino que varía según la temperatura ambiente. La PCO_2 sufre grandes variaciones y, si bien su eliminación es muy sencilla (tegumentos permeables al CO_2), el problema principal es la oxigenación (la PO_2 del agua es más baja que la atmosférica) y, por diversas razones que veremos, resulta imposible mantener un valor constante de pH.

En la **vida terrestre**, en cambio, los quimiorreceptores periféricos (QRP) dejan de funcionar debido a la alta PO_2 ambiental (son sensibles a la PaO_2 por debajo de 60 mmHg), la temperatura corporal se puede mantener constante (homeotermia), pero ahora la única vía de eliminación del CO_2 es el aire espirado (debido al desarrollo de tegumentos que evitan la desecación).

Con una capacidad de regulación térmica bien desarrollada y con la precisa regulación de la PaCO_2 , el pH resultante, remarcablemente estable, permite a los mamíferos mantener la ionización de las enzimas y productos del metabolismo intermedio y no escapar de la célula (las enzimas escaparían de la célula si perdieran su ionización). Esta estrategia se denomina *pH-stat*, es decir, resulta muy importante para los homeotermos mantener el pH constante (límites muy estrechos). Según esto, los intermediarios metabólicos y enzimas están completamente ionizados en la región cercana al pH neutro (pH neutro 7,0 a 25 °C) y tienen poca tendencia a escapar de la célula atravesando las membranas.

En otros términos, si el pH del medio se apartara de la ventana de ionización de los intermediarios metabólicos, estos dejarían de tener carga y escaparían de la célula. De ahí la importancia de la constancia del pH (*pH-stat*). Esto fue elegantemente expresado como “la importancia de estar ionizados”.¹²

Para entender por qué esta estrategia no es efectiva en los poiquiloterms, conviene puntualizar un hecho pocas veces tenido en cuenta dado que

la temperatura corporal de 37 °C no nos plantea la relación entre la temperatura y el pH (excepto en puntuales ocasiones como en la hipotermia accidental o terapéutica): *La temperatura cambia el valor de neutralidad del pH debido a cambios en la constante de equilibrio del agua o Kw (producto iónico del agua). Así, el agua pura tiene un pH neutro (valor 7,0) solo a 25 °C, mientras que a 10 °C y a 35 °C el valor de pH neutro es de 7,27 y 6,98, respectivamente*.*

En el agua, a bajas temperaturas, el pH del medio interno de los poiquiloterms (peces, anfibios, reptiles) tiende a aumentar y como consecuencia, se aleja de la ventana de ionización de las proteínas y enzimas que, en tanto *buffers* pueden perder ionización, pero afortunadamente la histidina con su grupo α -imidazol conserva su ionización constante; así, esa ionización mantiene a las enzimas dentro de la célula y activas, no obstante, las variaciones en la temperatura. Esta es la denominada estrategia α -stat.¹²⁻¹⁵

La histidina es un aminoácido muy particular. Tiene tres grupos capaces de adquirir carga: amino (pK 9,17), carboxilo (pK 1,82) e imidazol (pK 6,0) y su carga neta (o grado de disociación) permanece constante en todo el rango de temperatura y es la base de la teoría α -stat de Reeves.¹⁵

En realidad los poiquiloterms acuáticos estuvieron mucho antes que los homeotermos terrestres y fuimos nosotros los que tuvimos que hallar una estrategia homeostática cuando los tegumentos perdieron la permeabilidad al CO_2 . La constancia de la PCO_2 es una conquista de la vida terrestre y quizá no hubiese tenido lugar sin la dramática complejidad que desarrollaron las estructuras controladoras de la respiración.

Pero la constancia del pH en humanos es el resultado también de la interacción de múltiples

* Si el pH aumenta a medida que baja la temperatura, esto no significa que el agua se vuelva más alcalina a temperaturas más bajas. Una solución es alcalina si hay un exceso de iones hidroxilo sobre iones hidrógeno (es decir, $\text{pOH} > \text{pH}$). Siempre que haya la misma concentración de iones de hidrógeno e iones de hidróxido, el agua sigue siendo neutra ($\text{pH} = \text{pOH}$), incluso si su pH cambia. El problema es que todos estamos familiarizados con que 7,0 sea el pH del agua pura (no ionizada) y cualquier otra cosa se siente realmente extraña. Para calcular el valor de pH neutro es necesario conocer el Kw –que aumenta con la temperatura– y, si cambia, entonces el valor de pH neutro también cambia. A 25 °C el valor de Kw ($\text{mol}^2 \text{dm}^{-6}$) es de $1,00 \times 10^{-14}$, el pH es de 7,00 y el pOH es de 7,00. Así, $7,00 + 7,00 = 14$. A 10 °C tendremos Kw $0,681 \times 10^{-14}$, pH 7,08 y pOH 7,08. Así, $7,08 + 7,08 = 14,16$. Entonces el pH 7,00 y 7,08 a 25 °C y a 10 °C, respectivamente, es neutro porque tiene $\text{H}^+ = \text{OH}^-$.³⁴

sistemas *buffer* en los que se encuentran los sistemas proteicos y la regulación precisa del sistema bicarbonato/ácido carbónico mediante el control ventilatorio y renal. Es evidente que todo esto ha sido posible debido a la evolución de los *centros respiratorios*.

EVOLUCIÓN DEL CONTROL DE LA VENTILACIÓN

En el ambiente acuático, los QRP de los poiquilotermos se encargan de regular minuto a minuto la ventilación así como el nivel de inmersión. Sus centros respiratorios consisten en grupos de células relativamente sencillas, capaces de generar un patrón respiratorio muy simple; por ejemplo, los anfibios utilizan solo dos grupos de motoneuronas que median la ventilación. Lejos aún de adquirir el nervio frénico, los primeros nervios involucrados en el acto de la respiración fueron el facial y el glosofaríngeo.

Con el salto a la vida terrestre, las estructuras generadoras del ritmo respiratorio son ahora redes neurales oscilatorias de seis grupos de motoneuronas interconectadas y se desarrollan quimiorreceptores sensibles al CO_2 . Los nuevos circuitos neuronales son estables pero respondedores a cambios en los niveles de O_2 , CO_2 , pH, ejercicio, sueño, etc. Además, debe haber una coordinación con la fonación, deglución, reflejos de la vía aérea, tos, estornudo, locomoción. A esto se suma la adaptación a largo plazo por alteraciones de la caja torácica, del pulmón y de los músculos respiratorios con la edad, la ganancia o la pérdida de peso, el embarazo y las enfermedades. Finalmente, las nuevas estructuras suprapontinas controlan los músculos respiratorios en forma voluntaria y en relación una “curiosidad evolutiva”: *las emociones*.

Si es que hay algo que ya forma parte de la historia de la medicina es el modelo de centros respiratorios en mamíferos con los núcleos pneumotáxico, apnéustico y grupo respiratorio dorsal y grupo respiratorio ventral. Este modelo surgió de cortes transversales del tronco de gatos anestesiados, descerebrados a la altura intercolicular, desaferentizados, con vago o sin este y de la observación de los cambios de patrón respiratorio y, luego, de un total de seis transecciones a diferentes niveles del tronco.^{16, 17}

En la actualidad, no es posible abordar el tema de los centros respiratorios si no se menciona al complejo preBötzinger como un área crítica para la generación del ritmo respiratorio, y de núcleo retrotrapezoidal y del grupo respiratorio parafacial para la generación de la espiración activa y para la relación con funciones no respiratorias.¹⁷⁻²⁰ La Figura 3 muestra la organización esquemática del sistema respiratorio.

De manera que la evolución del control respiratorio desde peces a mamíferos se caracteriza por el aumento de la complejidad y está relacionada con la homeostasis del O_2 , CO_2 , pH y la temperatura.

- Los QRP sensibles a la hipoxia ($\text{PaO}_2 \leq 60$ mmHg) y muy activos bajo el agua dejaron de funcionar en la tierra.
- Cuando se priorizó la constancia de la PaCO_2 y del pH (estrategia *pH-stat*) se desarrollaron áreas muy sensibles al CO_2 .
- Las simples células marcapasos dieron lugar al complejo preBötzinger, así como el grupo respiratorio parafacial y el núcleo retrotrapezoidal.^{23, 24}
- Se desarrollaron conexiones con funciones no respiratorias para coordinar respiración con fonación, deglución y vómito.²⁵
- Tenemos una suerte de homúnculo (área motora primaria de la corteza, lóbulo frontal posterior, circunvolución precentral) que es capaz de comandar voluntariamente la respiración por sobre el control autonómico.²⁶
- La telencefalización alcanzó su máxima expresión en humanos. La corteza y las estructuras subcorticales-sistema límbico (la amígdala, la circunvolución cingulada, el hipocampo, etc.) median las emociones e influyen la respiración.
- La red respiratoria pontomedular, que produce el **comando central rítmico** para la respiración, conforma estructuras *estables, coordinadas y adaptables*.

CONTROL DE LA VENTILACIÓN Y ESTADO ÁCIDO-BASE. LECCIONES CLÍNICO-EVOLUTIVAS

Solo en los reptiles avanzados y en todos los mamíferos, se consigue una separación completa de las cavidades torácica y abdominal; esta separación se musculariza en el caso de los mamíferos: el músculo diafragma. Se evoluciona así hacia la

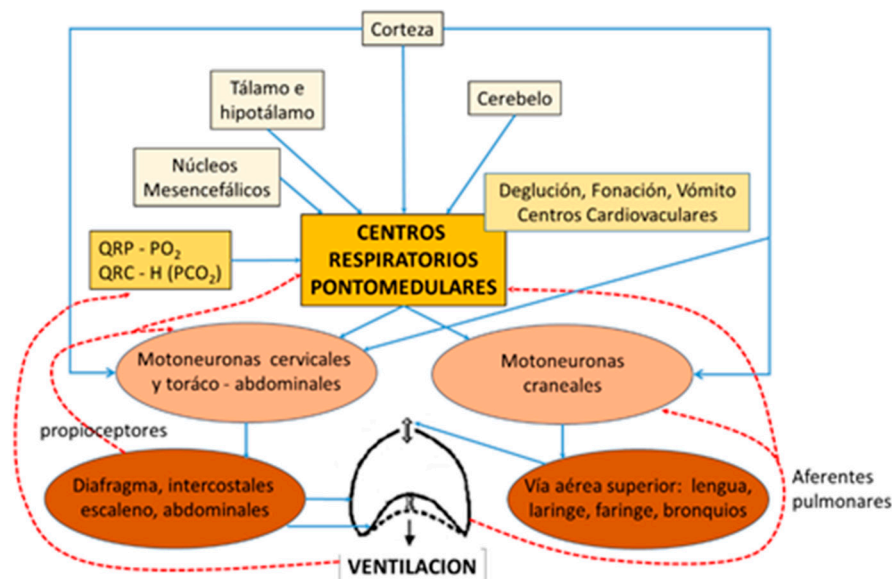


Figura 3. La red respiratoria pontomedular, que produce el **comando central rítmico** para la respiración, controla las motoneuronas respiratorias craneales, cervicales y torácico-lumbares que comandan las vías respiratorias superiores, el diafragma y los músculos respiratorios «accesorios» de la caja torácica, respectivamente. Las contracciones de los músculos respiratorios activan aferentes propioceptivos, que regulan la actividad de las motoneuronas homónimas y heterónimas a través de los bucles cortos y bucles largos centrales. La actividad de los centros respiratorios se modula mediante diversas aferencias, como las del cuerpo carotídeo y de los quimiorreceptores, de los receptores pulmonares de estiramiento y otros receptores pulmonares y no pulmonares y de centros no respiratorios (deglución, vómitos). Además, algunas estructuras superiores, tales como la corteza, actúan tanto en las motoneuronas respiratorias como en los centros respiratorios.^{21, 22}

respiración por aspiración, patrimonio de mamíferos terrestres y acuáticos, pero nuestro acervo genético parece recordar otros pasos evolutivos.

– Algunas personas con enfermedades neuromusculares y marcada debilidad muscular respiratoria utilizan la **respiración frog**, que permite el ingreso de aire a presión positiva. *La respiración frog, a presión positiva (bomba bucal), constituyó una de las primeras modalidades ventilatorias de los vertebrados.*

– El **aleteo nasal y el quejido espiratorio** son signos de dificultad respiratoria en el recién nacido,²⁷ bebés y niños pequeños.²⁸ Indican aumento del esfuerzo para respirar. Este mecanismo es inusual en adultos.²⁸ *Diversos pares craneanos coordinados mueven esas estructuras y recuerdan la respiración con **válvulas de la boca/espiráculo/narinas y el opérculo y la glotis (o sus equivalentes)** de los primeros vertebrados.*

- En presencia de parálisis diafragmática bilateral **los músculos abdominales tienen acción inspiratoria**. Su acción reduce la CRF, así el inicio de la próxima inspiración el aire ingresa en forma pasiva por la vuelta al equilibrio del tórax. *Los músculos abdominales (bomba espiratoria) tienen función inspiratoria en ciertos vertebrados.*
- La **variabilidad de patrón respiratorio** es menor en presencia de insuficiencia respiratoria aguda. La utilización de ventilación no invasiva reestablece la variabilidad y se acerca a la normalidad con niveles más altos de soporte.²⁹ *El patrón respiratorio rígido, con poca variabilidad recuerda a los poiquilotermos. La evolución ganó en complejidad y variabilidad, pero, ante un aumento de la carga, el patrón respiratorio se hace más rígido.*

La utilización de hipotermia corporal general para la cirugía cardíaca ha pasado a ser procedimiento rutinario. Esto obligó a repensar el concepto de pH neutro y atender a la experiencia

de millones de años de nuestros ancestros los poiquiloterms.

- La **definición de neutralidad** (que se remonta a Arrhenius, 1889): *no es “un pH de 7,0”, sino la presencia de cantidades iguales de iones H^+ y OH^-* . Debido a que la temperatura tiene efectos iguales en la concentración de cada uno de ellos, la neutralidad se conserva sin importar la temperatura.³⁰
- Independientemente de la temperatura del paciente, los gases arteriales se analizan siempre a 37 °C (es la temperatura con la que miden los electrodos de PO_2 , PCO_2 y pH). Los gases del paciente hipotérmico, también son analizados a 37 °C y si los valores de PO_2 , PCO_2 y pH se encuentran dentro del rango normal, el estado ácido-base del paciente será el adecuado para su temperatura.^{31, 32}
- La sangre de un mamífero *in vitro*, enfriada anaeróticamente sigue el patrón de estado ácido-base de un poiquiloterms. *Corregir el pH por la temperatura corporal en hipotermia no tiene sentido fisiológico, ya que el pH de neutralidad también cambia con la temperatura.*

Ante la sorprendente diversidad de organismos vivos, es tentador imaginar una cantidad enorme de adaptaciones evolutivas para resolver los diferentes desafíos que cada especie tiene para la vida en la tierra. Hay desarrollos tempranos que comparten algunos factores cruciales y algunas de las redes genéticas regulatorias cercanas como lejanas están conservadas.

En la Francia previa a la guerra franco-prusiana, en tono de sátira política ante los cambios de gobierno se decía “Tomamos lo mismo y comenzamos de nuevo”. Alphonse Karr (1808-1890)³³ sumó su célebre “*plus ça change, plus c’est la même chose*”: *cuanto más cambian las cosas, más permanecen igual*. En biología comparada, parece haber principios inmutables aun con diferencias superficiales o morfológicas evidentes. *Es conmovedor meditar que somos los únicos testigos de hallazgos clínicos que son el testimonio de especies que han vivido en épocas remotas y nos han legado su historia evolutiva; nuestra historia evolutiva.*

Conflicto de intereses

El autor no tiene conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

1. West JB, Watson RR, Fu Z. The human lung: did evolution get it wrong? *Eur Respir J* 2007;29:11-17. <https://doi.org/10.1183/09031936.00133306>
2. Dickson BV, Clack JA, Smithson TR, et al. Functional adaptive landscapes predict terrestrial capacity at the origin of limbs. *Nature* 2021;589:242-5. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2974-5>.
3. Maina JN. Comparative respiratory physiology: the fundamental mechanisms and the functional designs of the gas exchangers. *Open Access Animal Physiology* 2014;53. <https://doi.org/10.2147/OAAPS53213>
4. Knoll AH, Bergmann KD, Strauss JV. Life: the first two billion years. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 2016;5:371. <https://doi.org/10.1098/rstb.2015.0493>.
5. Alonso DG. Desarrollo y diferenciación de las branquias externas e internas en embriones y larvas de *Bufo arena-*rum: análisis descriptivo y experimental. Tesis de Doctor. Facultad de Ciencias Exactas y Naturales. Universidad de Buenos Aires. 2003. http://digital.bl.fcen.uba.ar/Download/Tesis/Tesis_3581_Alonso.pdf
6. Hsia CCW, Hyde DM, Weibel ER. Lung Structure and the Intrinsic Challenges of Gas Exchange. *Compr Physiol* 2016;6:827-95. <https://doi.org/10.1002/cphy.c150028>.
7. West JB, Watson RR, Fu Z. The human lung: did evolution get it wrong? *Eur Respir J* 2007;29:11-7. <https://doi.org/10.1183/09031936.00133306>.
8. Smith HW. From Fish to Philosopher. *The American Biology Teacher* 1962;24:445. <https://doi.org/10.2307/4440034>
9. Milsom WK. Evolutionary Trends in Respiratory Mechanisms. In: Poulin, M.J., Wilson, R.J.A. (eds) *Integration in Respiratory Control. Advances in Experimental Medicine and Biology* 2008;605. Springer, New York, NY. https://doi.org/10.1007/978-0-387-73693-8_51.
10. Fogarty MJ, Sieck GC. Evolution and Functional Differentiation of the Diaphragm Muscle of Mammals. *Compr Physiol* 2019;9:715-66. <https://doi.org/10.1002/cphy.c180012>.
11. Arce SC, De Vito EL. More Breathing, Less Fitness: Lessons from Exercise Physiology in Chronic Obstructive Pulmonary Disease–Heart Failure Overlap. *Am J Respir Crit Care Med* 2017;196:1233-4. <https://doi.org/10.1164/rccm.201707-1430ED>
12. Rahn H, Reeves RB, Howell BJ. Hydrogen ion regulation, temperature, and evolution. *Am Rev Respir Dis* 1975;112:165-72.
13. Wilson RJA, Vasilakos K, Remmers JE. Phylogeny of vertebrate respiratory rhythm generators: the Oscillator Homology Hypothesis. *Respir Physiol Neurobiol* 2006;154:47-60. <https://doi.org/10.1016/j.resp.2006.04.007>
14. Rahn H. Body temperature and acid-base regulation. *Pneumologie* 1974;151:87-94. <https://doi.org/10.1007/BF02097155>
15. Reeves RB. An imidazole alaphastat hypothesis for vertebrate acid-base regulation: Tissue carbon dioxide content and body temperature in bullfrogs. *Respir Physiol* 1972;14:219-36. [https://doi.org/10.1016/0034-5687\(72\)90030-8](https://doi.org/10.1016/0034-5687(72)90030-8)
16. Lumsden T. Observations on the respiratory centres in the cat. *J Physiol* 1923;57:153-60. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.1923.sp002052>

17. Stella G. On the mechanism of production, and the physiological significance of 'apneusis'. *J Physiol* 1938;93:10-23. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.1938.sp003621>
18. MacLarnon AM, Hewitt GP. The evolution of human speech: the role of enhanced breathing control. *Am J Phys Anthropol* 1999;109:341-63. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1096-8644\(199907\)109:3<341::AID-AJPA5>3.0.CO;2-2](https://doi.org/10.1002/(SICI)1096-8644(199907)109:3<341::AID-AJPA5>3.0.CO;2-2)
19. Sundin L, Bursleson ML, Sanchez AP, et al. Respiratory chemoreceptor function in vertebrates comparative and evolutionary aspects. *Integr Comp Biol* 2007;47:592-600. <https://doi.org/10.1093/icb/icm076>
20. Feldman JL, Del Negro CA, Gray PA. Understanding the Rhythm of Breathing: So Near, Yet So Far. *Annu Rev Physiol* 2013;75:423-52. <https://doi.org/10.1146/annurev-physiol-040510-130049>
21. Hilaire G, Pásaro R. Genesis and control of the respiratory rhythm in adult mammals. *News Physiol Sci* 2003;18:23-8. <https://doi.org/10.1152/nips.01406.2002>
22. Bianchi AL, Gestreau C. The brainstem respiratory network: an overview of a half century of research. *Respir Physiol Neurobiol* 2009;168:4-12. <https://doi.org/10.1016/j.resp.2009.04.019>
23. Onimaru H, Homma I. A novel functional neuron group for respiratory rhythm generation in the ventral medulla. *J Neurosci* 2003;23:1478-86. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.23-04-01478.2003>
24. Feldman JL, Del Negro CA. Looking for inspiration: new perspectives on respiratory rhythm. *Nat Rev Neurosci* 2006;7:232-41. [10.1038/nrn1871](https://doi.org/10.1038/nrn1871). <https://doi.org/10.1038/nrn1871>
25. Evans KC, Shea SA, Saykin AJ. Functional MRI localization of central nervous system regions associated with volitional inspiration in humans. *J Physiol* 1999; 520 Pt 2:383-92. <https://doi.org/10.1111/j.1469-7793.1999.00383.x>
26. Nakayama T, Fujii Y, Suzuki K. et al. The primary motor area for voluntary diaphragmatic motion identified by high field fMRI. *J Neurol* 2004;251:730-5. <https://doi.org/10.1007/s00415-004-0413-4>
27. Silverman WA, Andersen DH. A controlled clinical trial of effects of water mist on obstructive respiratory signs, death rate and necropsy findings among premature infants. *Pediatrics* 1956;17:1-10.
28. Mas A, Zorrilla JG, García D, et al. Utilidad de la detección del aleteo nasal en la valoración de la gravedad de la disnea. *Med Intens* 2010;34:182-7. <https://doi.org/10.1016/j.medin.2009.09.008>
29. Giraldo BF, Chaparro JA, Caminal P, et al. Characterization of the respiratory pattern variability of patients with different pressure support levels. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc* 2013;2013:3849-52. <https://doi.org/10.1109/EMBC.2013.6610384>
30. Yartsev A. Alpha-stat and pH-stat models of blood gas interpretation, In *Deranged Physiology. A free online resource for Intensive Care Medicine*. Last updated Tue, 02/08/2022. <https://derangedphysiology.com/main/cicm-primary-exam/required-reading/acid-base-physiology/Chapter%20115/alpha-stat-and-ph-stat-models-blood-gas-interpretation> (accessed 18 June 2022).
31. Williams JJ, Marshall BE. A Fresh Look at an Old Question. *Anesthesiology* 1982;56: 1-2. <https://doi.org/10.1097/00000542-198201000-00001>
32. De Vito EL. Hipotermia [Hypothermia]. *Medicina (B Aires)*. 1987;47:214-6. Spanish.
33. Karr A. Alphonse Karr : "Plus ça change, plus c'est la même chose". *L'Histoire en citations*, <https://www.histoire-en-citations.fr/citations/Karr-plus-ca-change-plus-c-est-la-meme-chose> 2016 (accessed 18 June 2022).
34. Clark J. Temperature Dependence of the pH of pure Water. *Chemistry, Libre Texts*. Last updated Aug 15, 2020. [https://batch.libretexts.org/print/url=https://chem.libretexts.org/Bookshelves/Physical_and_Theoretical_Chemistry_Textbook_Maps/Supplemental_Modules_\(Physical_and_Theoretical_Chemistry\)/Acids_and_Bases/Acids_and_Bases_in_Aqueous_Solutions/The_pH_Scale/Temperature_Dependence_of_the_pH_of_pure_Water.pdf](https://batch.libretexts.org/print/url=https://chem.libretexts.org/Bookshelves/Physical_and_Theoretical_Chemistry_Textbook_Maps/Supplemental_Modules_(Physical_and_Theoretical_Chemistry)/Acids_and_Bases/Acids_and_Bases_in_Aqueous_Solutions/The_pH_Scale/Temperature_Dependence_of_the_pH_of_pure_Water.pdf) (accessed 19 June 2022)