

El cloro en la terapéutica de la insuficiencia respiratoria crónica

Doctores A. Sastre, F. Lahoz, S. L. Rodicio, Pérez Guerrero, J. Martínez González-Río y J. M. Fontán

Con bastante frecuencia observamos enfermos afectados de una bronconeumopatía crónica obstructiva en su sentido amplio que, después de una agudización respiratoria, presentan *prolongadamente*, y pese a las medidas terapéuticas instauradas, un cuadro gasométrico constituido por elevación del contenido de CO₂ en sangre arterial con pH normal o elevado. Basándonos en estudios experimentales realizados por Schwartz y cols. (1), se nos ocurrió que la administrada durante la experiencia; *b*) una estos casos. En perros sometidos a elevadas concentraciones de CO₂ los mencionados autores obtuvieron entre otros las siguientes conclusiones: *a*) La elevación de la concentración plasmática de bicarbonato y el consiguiente descenso de cloro no se influía por el contenido de sal en la dieta administrada durante la experiencia; *b*) Una vez terminada la experiencia, la concentración de bicarbonato descendió en todos los animales, pero mientras que en aquellos que habían recibido una dieta rica en cloruro sódico lo hizo rápidamente a niveles basales, en aquellos otros sometidos a una dieta pobre en sal durante la experiencia permaneció por encima —en unos 6 mEq/l— de las cifras basales durante los cinco o seis días en que se mantuvo la observación; *c*) la administración de cloro restauraba el equilibrio ácido-base, con descenso del bicarbonato a niveles normales, a pesar de mantener la dieta pobre en sodio.

La exposición de los resultados obtenidos hasta ahora con el aporte de cloro a algunos enfermos con insuficiencia respiratoria crónica va a constituir el objeto de esta comunicación, que sólo pretende abrir un nuevo surco, que entre todos tenemos que profundizar, en este apasionante campo de la fisiopatología y tratamiento del insuficiente respiratorio.

MATERIAL Y METODOS

Nuestra casuística está constituida por 14 enfermos con insuficiencia respiratoria crónica, ingresados semanas o meses antes en el Servicio de Asma y Enfermedades Alérgicas de nuestra Fundación por presentar una agudización de la misma. Para su selección se exigió que respondiesen a los siguientes criterios: *a*) Ausencia de vómitos y diarreas; *b*) elevación del contenido de CO₂ en sangre arterial con pH normal o alcalino; *c*) que el anterior cuadro gasométrico existiese al menos desde siete días antes de iniciar su estudio; *d*) que no hubiesen recibido diuréticos desde cinco días antes como mínimo. Salvo en uno, en todos los casos se cumplió esta premisa.

En dos casos se realizó sangría durante el estudio y a un tercero, como hemos indicado, se le administraron diuréticos y potasio. En los 11 restantes se mantuvo sin modificación la terapéutica que venían recibiendo: cardiotónicos, antibióticos, ventilación asistida en algunos, esteroides.

Aunque no se nos escapa que, por estar todos ellos sometidos a una dieta pobre en sal (de 40 a 50 mEq.) y algunos a una terapéutica esteroidea, no se encontraban en estado basal, creemos que las modificaciones de los iones y de los valores gasométricos son valorables. Nos basamos en que con el mismo tratamiento se habían mantenido estas constantes a igual nivel al menos durante la semana previa al comienzo del estudio.

En la sangre arterial obtenida por punción de una arteria humeral con el trocar de Cournand se determinaron el contenido de CO₂ y la saturación en el aparato manométrico de Van Slyke y Neill y el pH en

el Radiometer (pH meter 27) por el método de Astrup. En sangre venosa se obtuvo la reserva alcalina (R. A.) por el microgasómetro de Natelson-Cotlove; el Na y K en el fotómetro de llama tipo EEL. En dos casos determinados también la excreción urinaria de estos iones de amoníaco (según técnica de Van Slyke), del bicarbonato y la acidez titulable por titulación con sosa, utilizado como iniciador el rojo fenol.

El mismo día, a lo sumo veinticuatro horas más tarde, se inició la administración de monoclóhidrato de arginina por vía oral, a la dosis de 50 c.c. diarios, de una solución al 20 por 100, que constituye 0,93 mEq. de cloro por c.c., repitiéndose las anteriores determinaciones al día siguiente de suspender esta terapéutica.

A la dosis señalada, que corresponde a 46,5 mEq/día de cloro, el tiempo de administración osciló entre dos y nueve días.

Resultados. Vienen expresados en el cuadro I:

Analicemos a continuación las variaciones sufridas por cada constante después de la administración de monoclóhidrato de dro I.

A) *Modificación de la gasometría.* El hecho más significativo de esta experiencia es sin duda el significativo descenso en todos los casos del contenido de CO₂,

entre 3,4 y 22,5 vol. por 100, y que en tres alcanzó cifras prácticamente normales (gráfica 1). Como era de esperar, la reserva alcalina descendió paralelamente entre 0,2 y 12,3 mEq/l. En cuatro enfermos se determinó también la presión parcial de CO₂ en sangre arterial antes y después de la terapéutica con monoclóhidrato de arginina, observándose en todos ellos descensos de este parámetro entre 4 y 12 mm. Hg.

El pH arterial no se modificó en dos casos, se elevó muy ligeramente —0,01 y 0,02— en tres y descendió en los nueve restantes entre 0,01 y 0,09.

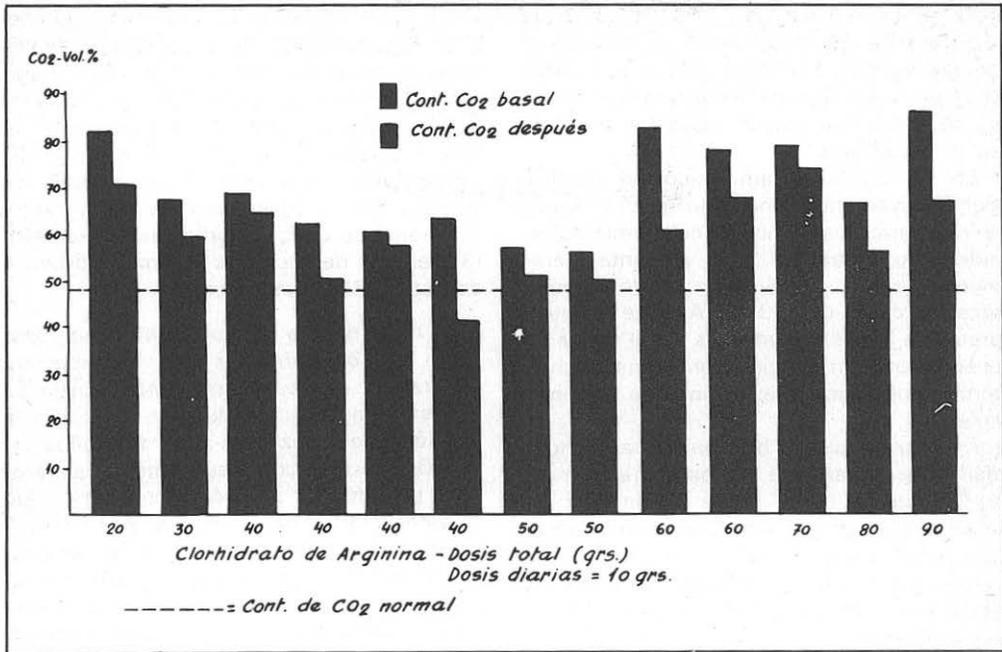
La saturación arterial se elevó en la mayoría de los casos —entre el 3 y el 21,2 por 100— y sólo en tres descendió muy ligeramente, no más de un 5,6 por 100.

B) *Iones —su modificación—.* La cifra de cloro aumentó en todos los casos en que se determinó antes y después de la administración de clóhidrato de arginina. Entre 6 y 19 mEq/l., correspondiendo la mayor elevación al caso que lo tenía más bajo en situación basal.

Entre los 12 casos en que se obtuvo la cifra de potasio, en un caso no se modificó en cinco disminuyó muy ligeramente (entre ,1 y 0,4 mEq/l) y en seis casos observamos incrementos hasta de 1,4 mEq/l.

Cuadro I

Nombre	pH	Vol. % CO ₂	Saturación %	Cl mEq/l.	K mEq/l.	R.A. mEq/l.	Clorhidrato Arginina. Dosis
E.R.P. A.	7.52	65.6	84	95	3.9	36.4	40 grs.
D.	7.44	46.9	89	102	3.8	27.6	
M.S.C. A.	7.49	86	65	75	2.1	46.5	90 grs.
D.	7.40	67	59.4	94	3.3	34.2	
F.S.S. A.	7.44	61.8	78.8	85	4.6	39.5	50 grs.
D.	7.41	51	86	98	4.5	29.4	
F.H.V. A.	7.44	68.8	73	91	3.5	35.4	40 grs.
D.	7.43	65.4	71.8	99	3.6	29.5	
M.R.A. A.	7.43	82	72.6	—	—	—	20 grs.
D.	7.38	71	82.5	—	—	—	
F.H.V. A.	7.43	60.5	48.6	94	4	38.8	40 grs. + Sangría (500 c.c.)
D.	7.39	57	69.8	100	4.9	32.9	
A.P.S. A.	7.41	63.3	79.8	97	3.8	35.4	40 grs.
D.	7.42	50	77.6	104	4.4	30.6	
M.S.C. A.	7.41	79.4	51.3	95	3.4	38.2	70 grs.
D.	7.41	74.4	60.6	100	3.4	38	
M.V.D. A.	7.40	61.2	72.2	98	3.9	33.2	50 grs.
D.	7.37	65.4	89.5	—	—	—	
A.J. A.	7.40	64.1	41.1	93	4.4	34	40 grs. + Potasio + Diuréticos
D.	7.34	41.6	59.2	99	4	32	
P.J.H. A.	7.40	82.4	82.5 (con O ₂)	86	3.7	48.5	60 grs.
D.	7.40	60.5	82.6 (sin O ₂)	101	3.5	31.5	
C.S.S. A.	7.40	78	42.9	93	4.2	41	60 grs.
D.	7.41	67.6	62.8	97	4.5	36.2	
E.F.R. A.	7.40	68.6	60.8	78	3.6	41	30 grs.
D.	7.42	59.2	72.4	93	3.4	34.7	
S.A.M. A.	7.40	66.8	74	87	2.6	41	80 grs. + Sangría.
D.	7.37	56.2	77	100	4	29.2	



Gráfica I

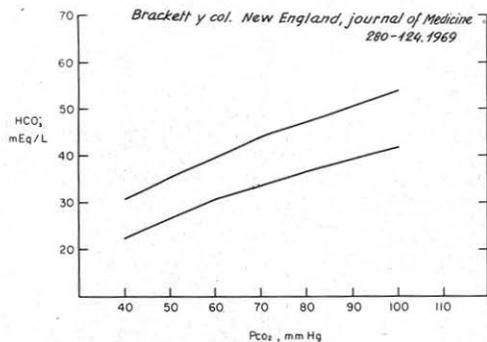
Como hemos indicado antes en dos casos, que en el esquema de Brackett (gráfica) se encuentran dentro de la zona correspondiente a las acidosis respiratorias compensadas, sin alteraciones metabólicas. Sobreañadidas, hemos estudiado la eliminación urinaria de iones, amoníaco, acidez titulable (A. T.) y bicarbonato (CO_3H^-) antes y después de la administración de monoclóhidrato de arginina. Las modificaciones sufridas por estas constantes se expresan en las gráficas 3 y 4.

Como puede observarse, la eliminación de sodio aumentó después de la administración de monoclóhidrato de arginina al mismo tiempo que lo hizo el cloro. En el caso P. J. H. este aumento es menos manifiesto debido a dos hechos importantes, según comentaremos más adelante: uno es la gran disminución de potasio y el otro la escasa eliminación total de cloro, que no pasa de los 50 mEq/l.

El potasio no sufrió modificaciones apreciables después de dar el monoclóhidrato en M. S. C., pero sí en P. J. H., en el que da la impresión de existir un hiperaldosteronismo secundario básalmente, ya que la

eliminación de potasio excede en dos o tres veces a la de sodio. Este hiperaldosteronismo secundario puede estar condicionado por una disminución del volumen circulante (hematocrito de 56) y coincidiendo con la administración de monoclóhidrato se corrige en parte (Hcto. 49), disminuyendo la diuresis de potasio por la orina.

El aumento en la eliminación de cloro es manifiesto en los dos casos, siendo mucho mayor en M. S. C., porque la deplección de cloro previa es escasa (antes 96, después



Gráfica II

100 mEq/l). En cambio, P. J. H. parte de un cloro de 82 mEq/l, que al final de la prueba es de 101 mEq/l, por lo que parece lógico suponer que la menor eliminación es debida a una mayor necesidad de cloro en el organismo.

En M. S. C. el amoniaco no cambia significativamente, tendiendo quizá a disminuir durante la administración de monoclóhidrato, pero en P. J. H. aumenta claramente. La A. T. aumenta en los dos, siendo más marcada en P. J. H. Aunque la interpretación de estos datos es difícil, quizá se puede poner en relación con el mayor trastorno bioquímico previo en este segundo enfermo.

A pesar de que el bicarbonato en sangre disminuye claramente en los dos enfermos, no hay un aumento de la eliminación de bicarbonato por la orina, fenómeno ya visto por otros autores y que es de difícil explicación poniéndolo en relación con una redistribución de los iones hidrógeno dentro del organismo.

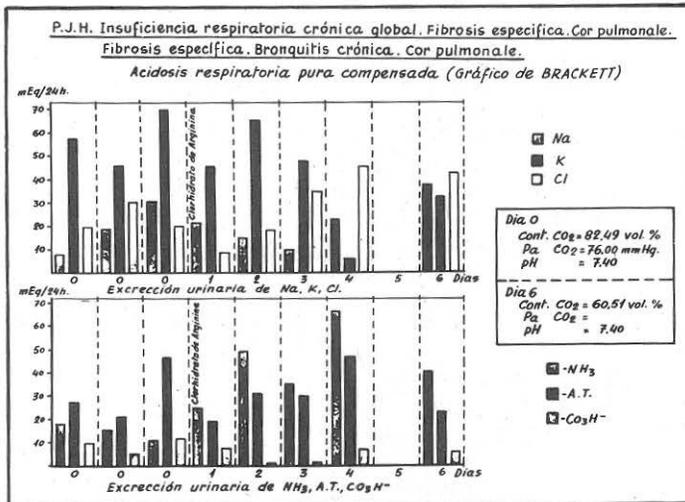
DISCUSION

Como es sabido, la insuficiencia o acidosis respiratoria crónica tiene un cuadro analítico bien definido: Incremento del contenido de CO₂ en sangre con descenso de la concentración plasmática de cloro y pH normal, elevado o discretamente bajo. Se discute aún (2) el mecanismo de la hipocloremia en esta situación, sugiriéndose

tres causas posibles: 1) Intercambio con el CO₃H⁻, pasando el cloro al interior de las células, especialmente del hematíes (fenómeno Hamburger), con objeto de mantener la electroneutralidad de acuerdo con el efecto Donnan; 2) expansión y dilución del espacio extracelular por el bicarbonato sódico y agua, y 3) incremento de la excreción renal de cloro. Estudios experimentales (3) parecen demostrar la mayor importancia de este último mecanismo.

La hipocloremia es, pues, un hecho constante en los enfermos con insuficiencia respiratoria crónica, como consecuencia de la elevación del contenido de CO₂. En la revisión que realizamos hace tres años (4) de 50 enfermos con insuficiencia respiratoria y pH superior a 7,44, encontramos que el valor medio de cloro era significativamente bajo (89,4 mEq/l). En el estudio actual sobre 14 enfermos, con pH normal o elevado, todos tenían —como era de esperar— descensos más o menos intensos de la concentración del cloro plasmático. Como unos y otros estaban sometidos a una dieta pobre en sal, algunos recibían esteroides y otros habían sido tratados con diuréticos hasta unos días antes, estamos obligados a preguntarnos si esta hipocloremia era exclusivamente secundaria a la elevación del bicarbonato o se encontraba acentuada por la imbricación de una alteración metabólica, o, lo que es lo mismo,

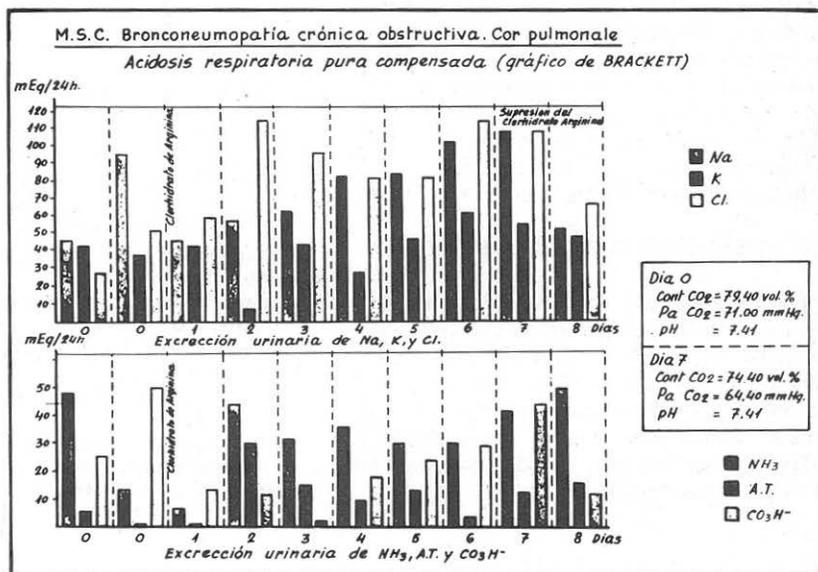
Gráfica III



nuestros casos ¿correspondían simplemente a una acidosis respiratoria compensada o sobrecompensada o existían en todos o en algunos una alcalosis metabólica sobreañadida? En verdad, no podemos definirnos en uno u otro sentido. Este problema constituye aún motivo de discusión en la literatura. Para unos (5), ante una acidosis respiratoria con pH normal o alcalino, hay que admitir la presencia de una alcalosis metabólica sobreañadida, mientras que para otros (6) la compensación renal puede ser completa cuando el PaCO₂ está moderadamente elevado y rara cuando es superior a 80 mm.Hg. Los cuatro casos con determinación de PaCO₂ fueron llevados al gráfico de Brackett, observando que dos de ellos se encontraban en la zona correspondiente a las acidosis respiratorias puras y los otros por encima de la misma, sugiriendo la presencia de una alcalosis metabólica imbricada. Aunque estos y otros aspectos que comentaremos después serán objeto de un estudio más amplio en el futuro, lo que nos importa subrayar ahora es el beneficioso efecto de la administración de cloro en los enfermos con insuficiencia respiratoria, que presentan una mantenida hiperapnia con pH normal o alcalino, ya que no sólo se obtiene un franco descenso del bicarbonato

plasmático, sino también del PaCO₂, como hemos observado en cuatro casos. Aunque estamos convencidos de la necesidad de profundizar más sobre este último hecho para sacar conclusiones definitivas, no nos resistimos a sugerir que el descenso del bicarbonato, cuya elevación tiene un conocido efecto depresor sobre los centros respiratorios bulbares, puede ser el responsable de una mejoría en la ventilación, que tiene su expresión en el mencionado descenso del PaCO₂, hasta en cerca de 12 mm.Hg., y en el incremento de la saturación arterial en la mayoría de los casos. Además el pH arterial o no se modifica o suele hacerlo dentro de límites normales. Sólo en A. J., cuyo contenido de CO₂, basalmente de 64,1 vol. por 100 descendió a valores subnormales, el pH se desvió significativamente hacia el lado acidótico -7,34-. Este último aspecto, ausencia de peligrosidad, hace más recomendable esta terapéutica con cloro que los inhibidores de la carbónico-anhidrasa que, administrados en casos similares (7), provocan mayores descensos del pH. Por este motivo hemos limitado su uso (diclorfenamida) a los enfermos que, con hipercapnias superiores a 60 vol. por 100 y pH normal o elevado, presentan edemas.

Gráfica IV



Sin aumentar el aporte de potasio, en el 50 por 100 de nuestros casos se elevó su contenido plasmático después de la administración de monoclóhidrato de arginina. Este hecho podría en principio explicarse sobre la base del mecanismo señalado por Kassirer y Schwartz (8) en la alcalosis metabólica: "Habitualmente, la concentración de sodio en el filtrado glomerular es de 140 mEq/l y de 115 para el cloro. En condiciones normales 115 mEq. aproximadamente de Na se reabsorben con la misma cantidad de Cl, y 25 mEq. intercambiándose por K⁺ e H⁺, que son secretados a la luz tubular. Cuando existe hipocloremia disminuye la cantidad de Na que puede ser reabsorbido con el Cl, teniéndose que incrementar el intercambio con K⁺ y H⁺, con objeto de mantener la electroneutralidad y evitar la pérdida urinaria de Na". El aporte de cloro en nuestros casos podría disminuir, por las razones indicadas, la fracción de Na que se intercambia con K⁺, con el consiguiente ahorro de este catión. No se nos escapa que esta sugerencia requiere una mayor experiencia, entre otras razones porque queda sin explicar por qué el incremento de este catión no se produce en todos nuestros casos a los que se administró cloro.

Ya hemos indicado cómo el descenso del contenido de CO₂, en sangre con la administración del monoclóhidrato de arginina, no puede atribuirse a un aumento en la eliminación urinaria de bicarbonato, ya que ello no se produce ni en nuestros dos casos ni en los estudios experimentales de Schwartz y cols. (3). No se conoce una explicación convincente para este hecho.

RESUMEN Y CONCLUSIONES

En 14 enfermos con insuficiencia respiratoria crónica con elevación del contenido de CO₂ en sangre arterial y pH normal o elevado, hemos administrado cloro en forma de monoclóhidrato de arginina, durante dos a nueve días, y a la dosis de 46,5 mEq. diarios. De este estudio se obtienen las siguientes conclusiones:

1) Descenso del contenido de CO₂ hasta en 22,5 vol. por 100 y de la reserva alcalina en 12,3 mEq/l, sin que aumente la excreción urinaria de bicarbonato.

2) Descenso del PaCO₂ hasta en 12 mm.Hg.

3) Significativo aumento de la saturación arterial en la mayoría de los casos —hasta en el 21 por 100 en uno.

4) Incremento de la concentración plasmática de K en el 50 por 100 de los casos, sin aporte adicional.

5) Inocuidad en los casos con pH normal o elevado.

BIBLIOGRAFIA

1. **Schwartz, W. B.; Hays, R. M.; Polak, A. Haynie, G. D.:** "Effects of chronic hypercapnia on electrolyte and acid-base equilibrium, II. Recovery, with special reference to the influence of chloride intake" *J. Clin. Investigation*, 40, 1238 (1961).
2. **Levitin, H.; Branscome, W. y Epstein, F. H.:** "The pathogenesis of hypochloremia in respiratory acidosis" *J. Clin. Invest.* 37, 1667 (1958).
3. **Polak, A.; Haynie, G. D.; Hays, R. M. y Schwartz, B.:** "Effects of chronic hypercapnia on electrolyte and acid-base equilibrium". I. Adaptation *J. Clin. Invest.* 40, 1223 (1961).
4. **Sastre, A.; Lahoz, F.; Marín Núñez, F. y Pérez Guerrero, J.:** "El factor metabólico en las alteraciones del equilibrio ácido-base de las bronconeumopatías crónicas obstructivas en fase de insuficiencia respiratoria global" Comunicación al VII Congreso Nacional de Medicina Interna. Pamplona, Junio, 1966.
5. **Robin, E. D.:** "Abnormalities of acid-base regulation in chronic pulmonary disease, with special reference to hypercapnia and extracellular alkalosis. *New. Engl. J. Med.* 268, 917 (1963).
6. **Eichenholz, A.; Blumentals, A. S. y Walker, F. E.:** "The pattern compensatory response to chronic hypercapnia in patients with chronic obstructive pulmonary disease". *The J. Lab. Clin. Med.* 68, 265, (1966).
7. **Marín Núñez, F.; Sastre Castillo, A.; Pérez Guerrero, J. y Lahoz, F.:** "Los inhibidores de la carbónico anhidrasa en el tratamiento de la insuficiencia respiratoria global de los enfermos con bronconeumopatía crónica". *Rev. Clin. Esp.*, 104, 387 (1967).
8. **Kassirer, J. P. y Schwartz, W.:** "The Response of normal man to selective depletion of Hydrochloric Acid." *Am. J. Med.*, 40, 10 (1966).