

## Monóxido de carbono: dos caras de un mismo personaje

Diego Castillo y Pere Casan

Unitat de Funció Pulmonar. Departament de Pneumologia. Hospital de la Santa Creu i de Sant Pau.  
Facultat de Medicina. Universitat Autònoma de Barcelona. Barcelona. España.

### El viejo monóxido

El monóxido de carbono (CO) es el fruto de la combustión incompleta de la materia orgánica. Cuando los constituyentes carbonados se queman en presencia de suficiente cantidad de oxígeno, el producto final es el dióxido de carbono y el agua. Cuando esta reacción química tiene lugar en condiciones precarias de oxígeno, el producto final es el CO.

En otro contexto, la sangre, y en particular la hemoglobina, es la molécula especializada para el transporte de oxígeno desde el lugar de carga (los pulmones) hasta su consumo celular (todas las mitocondrias). Hemoglobina y oxígeno forman la oxihemoglobina, y su unión es un ejemplo de elegancia, armonía e incluso de belleza. Como decía un viejo profesor de fisiología, “en la molécula de hemoglobina puede observarse la poesía de la creación”.

Pero la hemoglobina se une a otros elementos y con otro tipo de enlaces. Cuando se une al CO, forma la denominada carboxihemoglobina, una molécula que forma parte de las denominadas dishemoglobinas junto a la sulfahemoglobina y la metaemoglobina. Su concentración habitual se halla entre el 1 y el 2% del total de la hemoglobina en sangre y procede fundamentalmente de una producción endógena. Se calcula que se producen 0,4 ml/h de CO. Esta producción endógena, según se demostró en el estudio clásico de Sjostrand<sup>1</sup>, procede mayoritariamente del catabolismo de las proteínas del grupo hem<sup>2</sup>. Éste se encuentra sobre todo en la hemoglobina y, en menor cuantía, en la mioglobina y en los citocromos. Mediante la enzima hemoxigenasa (tanto en su forma inducible como constitutiva), el grupo hem se transforma en biliverdina, hierro y CO, de forma equitativa. La primera se transforma en bilirrubina, el segundo se recicla y el tercero, dada su gran afinidad, se une a la hemoglobina para formar la carboxihemoglobina. Las anemias hemolíticas son la principal causa de

aumento de carboxihemoglobina de origen endógeno<sup>3</sup>, aunque también se aprecia un ligero aumento en enfermedades inflamatorias graves.

Lógicamente, existe también una fuente externa de producción de CO. El componente exógeno de CO en la sangre es secundario a su inhalación. El CO ambiental es fundamentalmente fruto de la contaminación de las grandes ciudades (coches y calefacciones), aunque no es desdeñable la participación de los quemadores de gas en malas condiciones en el interior de los domicilios. Normalmente se encuentra en un valor inferior a 10 ppm. Su producción está aumentada de forma crónica en los fumadores (hasta 400-500 ppm en el aire inhalado mientras fumamos) y de forma aguda en intoxicaciones, principalmente por intento de autólisis. Se estima que el CO puede ser responsable de más de la mitad de las intoxicaciones letales en todo el mundo<sup>4</sup>.

El monóxido de carbono, dada su alta afinidad por la hemoglobina (200-250 veces mayor que la del oxígeno), puede reducir de manera drástica la capacidad de transportar oxígeno, lo cual puede repercutir gravemente en la salud. Los síntomas secundarios a su toxicidad varían desde simples mareos o dolores de cabeza hasta la muerte.

### El nuevo monóxido

No obstante, el CO no es únicamente un gas tóxico, aunque así pueda parecerlo después de lo expuesto. Durante los últimos años numerosos estudios han puesto de manifiesto su participación en diversos procesos fisiológicos, gracias a su potente actividad como mensajero, de modo que se han descubierto nuevas caras de esta vieja molécula.

La hemoxigenasa se identificó por primera vez en 1968<sup>5</sup>. Inicialmente se utilizó para la caracterización del proceso de degradación del grupo hem, y no fue hasta principios de la década de los ochenta cuando se propuso su participación en otros procesos bioquímicos. Desde entonces se ha descrito su actividad como neurotransmisor cerebral<sup>6-8</sup>, inhibidor de la agregación plaquetaria<sup>9</sup>, modulador del tono cardiovascular<sup>10-12</sup> y gastrointestinal<sup>13</sup>, inhibidor de la contracción uterina durante el embarazo<sup>14</sup> o regulador de la función endocrina de los islotes pancreáticos<sup>15</sup>.

Correspondencia: Dr. D. Castillo.

Unitat de Funció Pulmonar. Departament de Pneumologia. Hospital de la Santa Creu i de Sant Pau. Facultat de Medicina.  
Sant Antoni M. Claret, 167. 08025 Barcelona. España.  
Correo electrónico: dcastillo@santpau.es

Recibido: 15-11-2005; aceptado para su publicación: 22-11-2005.

No obstante, ha sido su capacidad para actuar como mediador defensivo frente a estímulos lesivos<sup>16-18</sup> la que más aplicación ha tenido dentro del campo neumológico. Se ha descrito que la hemoxigenasa 1 (HO-1) y el CO, medido tanto en células del lavado alveolar como en aire exhalado, se encuentran aumentados en modelos animales afectados de lesión pulmonar aguda (síndrome de distrés respiratorio agudo)<sup>19-21</sup>. En humanos, en un estudio de Mumby et al<sup>22</sup>, en el se que estudió a pacientes ingresados en una unidad de cuidados intensivos con el criterio de síndrome de distrés respiratorio agudo, se describía que éstos presentaban un aumento de los valores de la proteína HO-1 frente al grupo control en muestras del lavado broncoalveolar y/o tejido pulmonar. El mecanismo por el que la HO-1 produce citoprotección mediante la producción de CO es sumamente complejo. Hasta la actualidad se han descrito diversas hipótesis. Los estudios realizados *in vitro* apuntan a que este efecto puede ser debido a su capacidad para disminuir la apoptosis celular, la oxidación celular o la peroxidación lipídica<sup>23</sup>. Asimismo, se postula que el CO posee efectos similares contra la apoptosis, a lo que se suma su capacidad para modular la actividad inflamatoria mediante la inhibición de la expresión de las citocinas proinflamatorias y la sobreproducción de citocinas antiinflamatorias, principalmente interleucina 10<sup>24,25</sup>. *In vivo*, desde que Otterbein et al<sup>26</sup> usaran por primera vez en modelos animales la HO-1 como protector frente al daño pulmonar agudo con efectos beneficiosos, diversos estudios han corroborado dicha hipótesis<sup>27-29</sup>. Posteriormente se estudiaron los cambios que produce la hipoxia en la vasculatura pulmonar y se planteó que la HO-1 puede tener un papel preventivo frente a la inflamación, hipertensión pulmonar e hipertrofia de la musculatura vascular inducida por la hipoxia<sup>30-31</sup>. Si bien estos estudios promueven los efectos beneficiosos de la HO-1 y del CO, existen en la bibliografía otros que aportan datos totalmente opuestos<sup>32-34</sup>, de modo que continúa el debate sobre su aplicación clínica. Sin duda, en esta divergencia influye la toxicidad del CO, hecho que dificulta su uso como arma terapéutica<sup>35</sup>. Otro papel que se ha otorgado al CO dentro de la neumología es su protagonismo en la regulación del control respiratorio en situaciones de hipoxia, también con resultados discrepantes<sup>36,37</sup>.

Por lo tanto, todos estos hallazgos indican que el CO tiene una importante actividad como mediador celular que antes no se había contemplado. Es interesante señalar que muchas de estas actividades están relacionadas con otra molécula mucho más popular, que permitió incluso ganar Premios Nobel (nos referimos al óxido nítrico) y que ha sido ampliamente estudiada no sólo desde el punto de vista fisiopatológico, sino también diagnóstico y terapéutico. ¿Qué nos impide soñar con un futuro esplendoroso para el CO?

### Viejo y nuevo monóxido de carbono

En definitiva, esa pequeña cantidad de CO que almacenamos en nuestro organismo, este diminuto valor de carboxihemoglobina que estamos acostumbrados a leer

en el análisis gasométrico (valor no superior al 1,6%)<sup>38</sup>, no es únicamente un valor que indica si el paciente continúa fumando o no (el viejo monóxido de carbono). Se trata también del reflejo de un marcador biológico, con diversas e interesantes actividades celulares (el nuevo monóxido de carbono), que ayuda al correcto funcionamiento de muchos procesos biológicos y que en un futuro podría utilizarse como marcador de diversas alteraciones patológicas.

Lo viejo y lo nuevo, siempre presentes, se hacen clásicos para saber reconocer en cada huella de nuestra historia aquella página que deberá ser nuevamente escrita. Con otros ojos, con otra perspectiva. Desde la neumología debemos estar abiertos a esta nueva posibilidad y superar el concepto de que la carboxihemoglobina es “siempre” un enemigo a batir.

### BIBLIOGRAFÍA

1. Sjostrand T. Endogenous formation of carbon monoxide in man under normal and pathological conditions. *Scan J Lab Invest.* 1949;1:201-14.
2. Corburn RF, Williams WJ, Foster RE. Effect of erythrocyte destruction on carbon monoxide production in man. *J Clin Invest.* 1964;43:1098-103.
3. Necheles T, Rai U, Valaes T. The role of hemolysis in neonatal hyperbilirubinemia as reflected in carboxihemoglobin values. *Acta Paediatr Scand.* 1976;65:361-7.
4. Raub J, Mathieu-Nolf M, Hampson N, et al. Carbon monoxide poisoning – a public health perspective. *Toxicology.* 2000;145:1-14.
5. Tenhunen R, Marver HS, Schmid R. The enzymatic conversion of heme to bilirubin by microsomal heme oxygenase. *Proc Natl Acad Sci.* 1968;61:748-55.
6. Verma A, Hirsch DJ, Glatt CE, et al. Carbon monoxide: a putative neural messenger. *Science.* 1993;259:381-4.
7. Maines MD. Carbon monoxide: an emerging regulator of cGMP in the brain. *Moll Cell Neurosci.* 1993;4:389-97.
8. Ingi T, Cheng J, Ronnett GV. Carbon-monoxide: an endogenous modulator of the nitric oxide-cyclic GMP signaling system. *Neuron.* 1996;16:835-42.
9. Wagner CT, Durante W, Christodoulides N, et al. Hemodynamic forces induce the expression of heme oxygenase in cultured vascular smooth muscle cells. *J Clin Invest.* 1997;100:598-96.
10. Mortterlini R, Gonzales A, Foresti R, et al. Heme oxygenase-1-derived carbon monoxide contributes to the suppression of acute hypertensive responses in vivo. *Circ Res.* 1998;83:568-77.
11. Sammut IA, Foresti R, Clark JE, et al. Carbon monoxide is a major contributor to the regulator of vascular tone in aortas expressing high levels of haeme oxygenase-1. *Br J Pharmacol.* 1998;125:1437-44.
12. Mortterlini R, Clark JE, Foresti R, et al. Carbon-monoxide-releasing molecules: characterization of biochemical and vascular activities. *Circ Res.* 2002;90:17-24.
13. Watkins CC, Boehning D, Kaplin AI, et al. Carbon monoxide mediates vasoactive intestinal polypeptide-associated nonadrenergic/noncholinergic neurotransmission. *PNAS.* 2004;101:2631-5.
14. Acevedo CH, Ahmed A. Hemeoxygenase-1 inhibits human myometrial contractility via carbon monoxide and is upregulated by progesterone during pregnancy. *J Clin Invest.* 1998;101:949-55.
15. Henningson R, Alm P, Ekström P, et al. Heme oxygenase and carbon monoxide: regulatory roles in islet hormone release. *Diabetes.* 1999;48:66-76.
16. Choi AM, Alam J. Heme oxygenase-1: function, regulation, and implication of a novel stress-inducible protein in oxidant-induced injury. *Am J Respir Cell Moll Biol.* 1996;15:9-19.
17. Villar J, Ribeiro SP, Mullen JB, et al. Induction of the heat shock response reduces mortality rate and organ damage in a sepsis-induced acute lung injury model. *Crit Care Med.* 1994;22:914-21.
18. Maines MD. Heme oxygenase: function, multiplicity, regulatory mechanisms, and clinical applications. *FASEB J.* 1988;2:2557-68.

19. Camhi SL, Alam J, Otterbein L, et al. Induction of heme oxygenase-1 gene expression by lipopolysaccharide is mediated by AP-1 activation. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 1995;13:387-98.
20. Liu HL, Zhao JY, Chen L. Changes of carbon monoxide, nitric oxide levels and heme oxygenase system in acute respiratory distress syndrome induced by oleic acid. *Zhonghua Yu Fang Yi Xue Za Zhi.* 2004;38:240-3.
21. Zegdi R, Fabre O, Lila N, et al. Exhaled carbon monoxide and inducible heme oxygenase expression in a rat model of postperfusion acute lung injury. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2003;126:1867-74.
22. Mumby S, Upton RL, Chen Y, et al. Lung heme oxygenase-1 is elevated in acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med.* 2004;32:1130-5.
23. Suttner DM, Sridhar K, Lee CS, et al. Protective effects of transient HO-1 overexpression on susceptibility to oxygen toxicity in lung cells. *Am J Physiol.* 2000;199:276:L443-L51.
24. Otterbein LE, Otterbein SL, Ifedigbo E, et al. MKK3 mitogen-activated protein kinase pathway mediates carbon monoxide-induced protection against oxidant-induced lung injury. *Am J Pathol.* 2003;163:2555-63.
25. Inoue S, Suzuki M, Nagashima Y, et al. Transfer of heme oxygenase 1 cDNA by a replicationdeficient adenovirus enhances interleukin 10 production from alveolar macrophages that attenuates lipopolysaccharide-induced acute lung injury mice. *Hum Gene Ther.* 2001;12:967-79.
26. Otterbein L, Sylvester SL, Choi AM. Hemoglobin provides protection against lethal endotoxemia in rats: the role of heme oxygenase-1. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 1995;13:595-601.
27. Otterbein LE, Mantell LL, Choi AMK. Carbon monoxide provides protection against hyperoxic lung injury. *Am J Physiol.* 1999;276:L688-L94.
28. Sarady JK, Otterbein SL, Liu F, et al. Carbon monoxide modulates endotoxin-induced production of granulocyte macrophage colony-stimulating factor in macrophages. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 2002;27:739-45.
29. Taylor JL, Carraway MS, Piantadosi CA. Lung-specific induction of heme oxygenase-1 and hyperoxic lung injury. *Am J Physiol.* 1998;274:L582-L90.
30. Minamino T, Christou H, Hsieh CM, et al. Targeted expression of heme oxygenase-1 prevents the pulmonary inflammatory and vascular responses to hypoxia. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2001;98:8798-803.
31. Fujita T, Toda K, Karimova A, et al. Paradoxical rescue from ischemic lung injury by inhaled carbon monoxide driven by depression of fibrinolysis. *Nat Med.* 2001;7:598-604.
32. Dennery PA, Visner G, Weng YH, et al. Resistance to hyperoxia with heme oxygenase-1 disruption: role of iron. *Free Radiac Biol Med.* 2003;34:124-33.
33. Clayton CE, Carraway MS, Suliman HB, et al. Inhaled carbon monoxide on acute lung injury in rats. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2001;281:L949-L57.
34. Ghosh S, Wilson MR, Choudhury S, et al. Effects of inhaled carbon monoxide on acute lung injury in mice. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2005;288:L1003-L9.
35. Jin Y, Choi AMK. Cytoprotection of heme oxygenase-1/carbon monoxide in lung injury. *Proc Am Thorac Soc.* 2005;2:232-5.
36. Prabhakar NR. Endogenous carbon monoxide in control of respiration. *Respiratory Physiology.* 1998;114:57-64.
37. Paro FM, Steiner AA, De Paula PM, et al. Central heme oxygenase-carbon monoxide pathway in the control of breathing under normoxia and hypoxia. *Respir Physiol Neurobiol.* 2002;130:151-60.
38. Casan P, Miralda RM, Sanchis J. Concentración de carboxihemoglobina (COHb) en una población urbana de pacientes no fumadores. *Arch Bronconeumol.* 1994;30:517-8.

## FE DE ERRORES

En el número de agosto de esta revista, en el artículo “Efecto del sulfato de magnesio intravenoso en la exacerbación de la EPOC que precisa hospitalización: estudio aleatorizado controlado por placebo” (*Arch Bronconeumol.* 2006;42:384-7), de Juan Abreu González et al, se han detectado algunos errores:

- En el Resumen, apartado Resultados, línea 8, donde dice “... FEV<sub>1</sub> SM/placebo: 0,185 ± 0,42...”, debe decir “... FEV<sub>1</sub> SM/placebo: 0,18 ± 0,42...”. En el *abstract*, donde dice “...FEV<sub>1</sub> was 0.185 (0.42) L...”, debe decir “FEV<sub>1</sub> was 0.18 (0.42) L...”.
- La misma corrección en español debe realizarse en la página 386, columna derecha, línea 4.
- La tabla 1 incluye algunas cifras incorrectas, por lo que la reproducimos entera con los datos correctos.

**TABLA I**  
**Valores del volumen espiratorio forzado en el primer**  
**segundo (FEV<sub>1</sub>) de los pacientes que recibieron sulfato**  
**de magnesio (SM) y placebo**

	FEV <sub>1</sub>		p
	Día 1	Día 2	
SM	0,86 ± 0,11 1 (32,5 ± 3,2%)	0,86 ± 0,86 1 (30 3+ 3,2%)	0,9
Placebo	0,85 ± 0,92 1 (28 ± 3,0%)	0,87 ± 0,11 1 (30,7 ± 3,3%)	0,8
p	0,4	0,6	

-En la tabla 2, en la columna correspondiente a “Tras salbutamol”, en la segunda línea, donde dice “0,18 ± 0,41”, debe decir “0,18 ± 0,42”.