



HIPOVENTILACION ALVEOLAR CRONICA PRIMARIA

J.A. Garrido, E. Llorca, N. González Mangado y J.M. Castrillo

Fundación Jiménez Díaz. Madrid.

Presentamos el caso de una mujer de 36 años con un síndrome de hipoventilación alveolar primaria. Comenzó sus síntomas en la infancia con cianosis durante el sueño, siendo diagnosticada de cardiopatía congénita cianógena, añadiéndose después cianosis diurna, astenia, púrpura y edema en miembros inferiores. No tenía antecedentes de enfermedad neurológica. Destacaba poliglobulia con estudio de hemoglobinas normal. Un estudio hemodinámico descartó cortocircuitos y lesiones valvulares, existiendo hipertensión pulmonar moderada. Sus pruebas funcionales respiratorias no mostraron alteraciones y presentaba acidosis respiratoria con hipoxemia, que se corregían con la hiperventilación y con el ejercicio. El estudio del sueño no apoyaba el diagnóstico de «Sleep-apnea». Demostramos la ausencia de respuesta ventilatoria adecuada frente a la hipoxia. La presencia de hipercapnia en ausencia de enfermedad pulmonar, neuromuscular o de la caja torácica, reflejaba disminución de la sensibilidad central al CO₂. Los hallazgos permiten sugerir una afectación mixta de quimiorreceptores centrales y periféricos con indemnidad de los mecanismos reflejos al esfuerzo.

Arch Bronconeumol 1988; 24: 221-224

Introducción

La hipoventilación alveolar (HVA) se caracteriza por hipercapnia e hipoxia en sangre arterial, siendo la hipercapnia la más específica de ambas. Las causas de esta entidad se pueden dividir en dos grandes grupos, según exista o no enfermedad pulmonar subyacente. Sin embargo, hay casos descritos en los que coinciden alteraciones pulmonares y extrapulmonares en su génesis¹.

La HVA con pulmones «sanos» (HVA general según Fishman)² es un síndrome conocido desde hace más de treinta años y tiene las siguientes causas generales: Depresión funcional o anatómica de los centros respiratorios, alteraciones neuromusculares o deformidades de la caja torácica y obstrucción de las vías respiratorias extrapulmonares.

Su patogenia, exceptuando algunas de mecanismo obstructivo, está en relación con alteraciones del sistema regulador de la respiración, tanto en la rama aferente (receptores y vías), como en los centros de control del sistema nervioso central o en la rama eferente (vías, musculatura respiratoria y caja torácica)³.

Recibido el 21-12-1987 y aceptado el 21-4-1988.

Primary chronic alveolar hypoventilation

We present the case of a 36-year-old woman with a primary alveolar hypoventilation syndrome. She began presenting symptoms at infancy, with cyanosis during the sleep, being diagnosed of cyanotic congenital malformation of the heart; she subsequently developed diurnal cyanosis, fatigue, purpura, and lower limbs edema. She gave no history of neurological disease. As laboratory data, there was polyglobulia and the hemoglobins study was normal. A hemodynamic exploration ruled out circulatory shunts and valvular lesions, confirming a moderate pulmonary hypertension. The tests of respiratory function did not reveal any alteration; the patient presented respiratory acidosis with hypoxemia, which normalized with hyperventilation and physical exercise. The sleep study did not support the diagnosis of sleep apnea. We confirmed the lack of an adequate ventilatory response to hypoxia. The presence of hypercapnia in the absence of pulmonary, neuromuscular and thoracic cage diseases reflected the decrease in the central sensitivity to CO₂. The findings may suggest an alteration in the central and peripheral chemoreceptors with sparing of the reflex mechanisms to physical effort.

El propósito de la presente comunicación es referir los datos clínicos, fisiopatológicos y evolutivos de una paciente de 36 años con HVA primaria. Resalta en ella la presencia de signos clínicos desde la infancia, ausencia de antecedentes de enfermedad neurológica previa, una respuesta ventilatoria no habitual al ejercicio y el desarrollo de un cuadro neurológico agudo no explicado, que condujo a su fallecimiento, datos que contrastan con lo comentado habitualmente en la literatura.

Observación

Clínica: Mujer de 36 años, sin antecedentes personales de enfermedad neurológica, ni familiares de cianosis o cardiopatía. Desde su infancia presentaba cianosis durante el sueño, sin disnea aparente, por lo que fue diagnosticado de cardiopatía congénita. A los veinticuatro años la cianosis se hizo también diurna. Seis años antes del ingreso comenzó con astenia y púrpura en miembros inferiores, desarrollando edema maleolar bilateral en los dos meses que precedieron al ingreso.

En la exploración: talla 157 cm, peso 57 kg, TA 120/60 mm Hg, pulso 120 l/m, 20 rpm. Hipertrofia, facies congestiva, cianosis generalizada, acropaquia en manos y pies. La presión venosa yugular era normal. Se palpaba el ventrículo derecho aumentado de tamaño, auscultándose un soplo sistólico en segundo espacio intercostal izquierdo, con refuerzo del componente pulmonar del segundo tono. La auscultación pulmonar era normal. No existían visceromegalias, los pulsos periféricos estaban presentes; los reflejos osteotendinosos

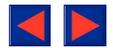


TABLA I
Resultados de espirometría y difusión

Parámetro	Medido	Teórico	(%)	
FEVC	1	3,02	3,19	95
FEV1	1	2,68	2,82	95
FEV1/FEVC		0,89	0,88	101
MVV	1	80	102	78
Va	1	3,88	4,03	96
DLco		11,45	8,23	138
		(34,05)	(24,59)	
" Corregida a Hb		11,4	10,05	113
		(34,0)	(30)	

FEVC = Capacidad vital forzada
 FEV1 = Volumen espirado en el primer segundo
 MVV = Máxima capacidad ventilatoria
 Va = Volumen alveolar
 DLco = Capacidad de difusión para el CO en mmol/min. KPa.
 (ml/min-mm Hg)

eran normales y había una púrpura petequeal en la mitad inferior de ambas piernas, sin edema. La exploración neurológica era normal.

En los estudios complementarios: hematocrito 63 %, VCM 103 fl, resto hemograma normal. El estudio hematológico descartó la existencia de metemoglobinemia y de hemoglobinas de alta afinidad, siendo normales las determinaciones de 2,3 DPG y ATP. En el estudio bioquímico hemático: glucosa 7,2 mmol/l, A. úrico 0,52 mmol/l, sodio 153 mmol/l, TGP 61 mu/ml, LDH 287 mu/ml, siendo normales NUS. Cr, Ca, P, K, Cl, colesterol, proteínas totales, bilirrubina, GGT, TGO, F. Alc, y GPK. La orina fue normal. La Rx de tórax aparece en la figura 1. Una urografía iv fue normal, así como la ecografía abdominal. El ECG presentaba ritmo sinusal, a 90 pm, eje + 110 grados, onda P de crecimiento auricular derecho (0,33 mv), bloqueo incompleto de rama derecha y sobrecarga de presión de ventrículo derecho. El ecocardiograma 2 D demostró datos sugestivos de hipertensión pulmonar severa, descartándose cardiopatía congénita. Se practicó estudio hemodinámico que descartó cortocircuitos y lesiones valvulares. Existía hipertensión pulmonar moderada (media de 38 mm Hg), con aumento de resistencias precapilares (370 Din/seg/cm-5) y discreto aumento del gasto cardíaco (3,85 l/min/m-2). Se practicaron estudios respiratorios, que expondremos posteriormente, que apoyaron el diagnóstico de HVA primaria.

Fue dada de alta con fisioterapia, medroxiprogesterona (100 mg/día) y almitrina (2,6 mg/kg/día), reingresando 5 meses más tarde. Refería no haber notado mejoría. En la exploración no hubo modificaciones. En los nuevos estudios complementarios no hubo cambios.

Comentarios

En el día 14 de su ingreso desarrolló súbitamente somnolencia, cefalea frontal y disminución de la agudeza visual. En la exploración: confusa, con lenguaje incoherente, respondiendo a órdenes sencillas sin datos de focalidad neurológica. Más tarde aparecieron convulsiones generalizadas; una TAC encefálica demostró ligero edema cerebral, pasando a cuidados intensivos. Durante los 4 días de su estancia en esa unidad, hasta su fallecimiento, persistió un coma profundo con ligera rigidez de nuca, sin focalidad neurológica. El LCR fue normal y no se pudo obtener permiso para el estudio necrópsico.

Estudios respiratorios: Los resultados de las pruebas funcionales respiratorias (espirometría forzada y test de difusión) fueron normales (tabla I). La espirometría forzada en decúbito supino no mostró diferencias significativas con respecto a las realizadas sentada.

Los resultados de las diversas gasometrías arteriales practicadas (tabla II) indicaban basalmente acidosis respiratoria con hipoxemia, hallazgos que se corregían con la hiperventilación. Al finalizar ésta, la paciente retornaba rápidamente a cifras gasométricas previas, con claras apneas centrales de 5 a 8 segundos de duración.

Se realizó estudio del sueño a lo largo de dos horas, con registros de flujo buco-nasal, movimientos toraco-abdominales, CO₂ y O₂ teleespiratorios. Se observaron dos apneas obstructivas superiores a 10 seg (35 y 50 seg). La respiración fue muy irregular, con tendencia a la periodicidad, y con múltiples pero pequeñas apneas de tipo central, precedidas de hipopneas; estos resultados no apoyaban el diagnóstico de síndrome de «sleep apnea». El CO₂ tele-espiratorio fue de 8 a 9,3 y el de O₂ de 6,5 a 8 KPa. A las dos horas se despertó a la paciente y, en decúbito, con los mismos registros, se extrajo sangre arterial que mostraba acidosis respiratoria con marcada hipoxemia (tabla II). A los 5 minutos, con la paciente más vigil, se realizó una segunda extracción persistiendo dichas alteraciones, aunque en menor grado (tabla II). Se efectuó un test de esfuerzo en ciclo-ergómetro con carga constante de 30 W, durante 6 minutos, obteniéndose determinaciones de gases arteriales y de LCR (tabla II).

Para valorar la respuesta a la hipoxia, la paciente fue conectada a un circuito cerrado con absorbente de CO₂ y aire diluido con argón para conseguir una Fi O₂ de 0,13 (pA O₂ de 4,4 KPa). Respirando esta mezcla durante 80 seg, la ventilación prácticamente no se modificó, siendo de 10 l/mn al finalizar la prueba.

Discusión

Los estudios llevados a cabo en esta paciente permiten afirmar que padecía una HVA primaria, según criterios ac-

TABLA II
Valores gasométricos

Situación	pH	Pa O ₂ , kPa (mm Hg)	Pa CO ₂ , (mm Hg)	Bicarbonato	BE	S O ₂	A-a P O ₂ , kPa (mm Hg)
Arteria Basal	7,29	7,04	10,75	38	8,2	81,4	—
		(52,8)	(80,6)				
Tras hiper-ventilación	7,45	14,53	5,67	28,9	5,2	98,1	—
		(109)	(42,5)				
Tras sueño:							
Al despertar	7,34	4,27	10,13	34	10,7	55	2,77
		(32)	(76)				(20,8)
a los 5'	7,38	6,53	8,53	32	9,4	82	2,36
		(49)	(64)				(17,7)
Ejercicio:							
a los 2'	7,40	6,53	8,13	32	10		
		(49)	(61)				
a los 4'	7,37	7,87	7,07	27	3,5		
		(59)	(53)				
En LCR							
Basal	7,37	7,12	8,13	30	7,5	86	
		(53,4)	(61)				
Hiper-ventilación	7,47	9,44	5,83	29,5	7	95	
		(70,8)	(43,7)				
Ejercicio a los 6'	7,58	11,07	4,13	32	8,5		
		(83)	(31)				

Las gasometrías tras hiperventilación se extrajeron al minuto de haber efectuado la paciente movimientos respiratorios forzados. Las determinaciones gasométricas de LCR se obtuvieron mediante un catéter colocado en el espacio subaracnoideo lumbar. Las extracciones de sangre arterial y LCR no se efectuaron simultáneamente.

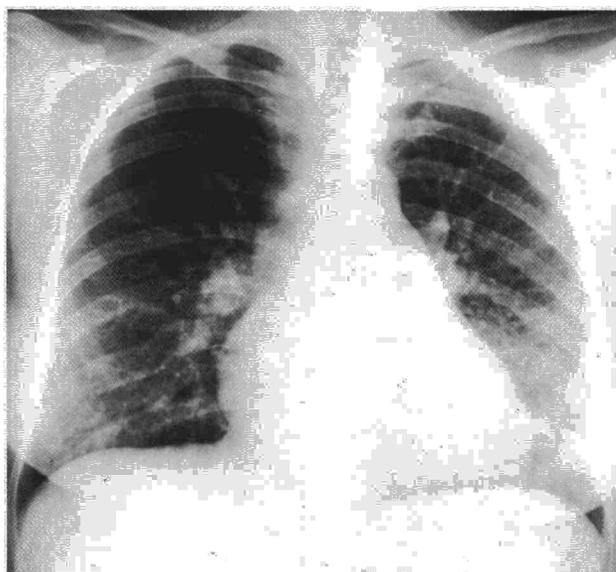


Figura 1.

tuales⁴. Los estudios ecocardiográficos, hemodinámicos, de hemoglobinas y de aparato urinario, descartan otras causas de cianosis y poliglobulia, hallazgos que son motivo frecuente de consulta por parte de estos pacientes. La ausencia inicial de manifestaciones respiratorias hace frecuente la existencia de un diagnóstico erróneo durante años, muchas veces de cardiopatía congénita, como este caso.

La HVA primaria aparece con más frecuencia en las décadas cuarta y quinta de la vida, siendo excepcional su presencia durante la infancia⁵. Esta paciente inició sus manifestaciones en el período infantil con cianosis durante el sueño, aunque su diagnóstico correcto no se realizó hasta la cuarta década. La poliglobulia es un hallazgo casi constante, habiéndose sugerido en la literatura⁶ su posible papel como causa y no consecuencia de la HVA, al favorecer trombosismos localizados en el área de control respiratorio del tronco encefálico, teoría poco probable ante la rareza de este síndrome en pacientes con policitemia vera demostrada. La somnolencia y las manifestaciones de insuficiencia cardíaca derecha forman parte de la clínica habitual en estos casos, como en esta paciente, en la que sin embargo no aparecían cefalea, fatigabilidad, ni disnea⁵.

Las pruebas funcionales respiratorias eran normales, ya que los valores de la difusión elevados se normalizan al corregirlos con las cifras de hemoglobina. La hipercapnia es la regla, si bien puede estar enmascarada por la hiperventilación tras el estímulo doloroso de la punción arterial, sospechándose en estos casos por una alcalosis metabólica no explicada². La respuesta a la hiperventilación voluntaria, con disminución de la Pa CO₂ y aumento de la Pa O₂ hasta su normalización, constituye un criterio diagnóstico, siendo argumento que apoya la ausencia de daño en los efectores del sistema regulador respiratorio⁵. Asimismo pudimos constatar períodos de apnea posthiperventilación, hecho fácilmente inducible en estos pacientes⁴.

La disminución de la sensibilidad del sistema regulador de la respiración al CO₂, manifestada como una respuesta ventilatoria reducida ante una elevación de la Pa CO₂, es constante en estos pacientes. La gran variabilidad inter e intraindividual en sujetos normales⁷ en la respuesta al aumento del CO₂ inspirado, y la observación de que la hipercapnia crónica por sí misma disminuye la sensibilidad a la inhalación de CO₂⁸ hacen que estas pruebas no sean imprescindibles ni

aconsejables para el diagnóstico, pareciendo razonable concluir que la presencia de hipercapnia en ausencia de enfermedad pulmonar, neuromuscular o de la caja torácica, refleja una disminución en la sensibilidad central al CO₂⁵.

La respuesta a la hipoxia puede permitir el determinar donde radica la alteración; en caso de que la hipoxia aumente la respuesta ventilatoria se puede afirmar que los quimiorreceptores periféricos y las vías aferentes están indemnes. Si no se produce respuesta, como en este caso, la lesión puede radicar tanto a nivel central como periférico⁹.

No se estudió en la paciente, la respuesta ventilatoria a la hiperoxia, prueba que hubiera ayudado en la comprobación de una alteración de quimiorreceptores y vías aferentes^{5,10}. Existen variaciones en la respuesta ventilatoria, tanto a la hipoxia como a la hiperoxia en estos pacientes^{5,10,11}; estos datos, junto a la respuesta al ejercicio permiten teorizar sobre los distintos niveles de afectación del sistema regulador, que se engloban dentro de un mismo síndrome de HVA primaria.

La respuesta al ejercicio, en esta entidad, es también heterogénea y, aún cuando los métodos de evaluación varían en los distintos estudios publicados, permite separar tres grupos de pacientes¹², según sea normal, anormal o nula. La respuesta anormal es un aumento de la hipoventilación con el ejercicio, situación que se da muy raras veces^{6,13-15}; el resto de los casos se reparten entre aquellos con respuesta normal, como esta paciente, lo que corrobora la ausencia de lesión en los efectores, y los que no modifican su gasometría. El conocimiento de la existencia de un estímulo propioceptivo, procedente de los miembros y que sigue una vía neurógena propioceptiva, como estímulo ventilatorio reflejo al iniciar el ejercicio, previo e independiente de ningún mecanismo humoral⁹, permite suponer la integridad del centro automático de la respiración, haciendo probable que la alteración se localice a nivel de quimiorreceptores centrales.

Siguiendo a Whitelaw⁴, en los casos en que la respuesta al CO₂ está reducida, es improbable que la disfunción esté confinada a los quimiorreceptores centrales. La alteración aislada de los mismos puede sospecharse si la respuesta ventilatoria a las variaciones del O₂ y al ejercicio fueran normales, pero no a la elevación de la PaCO₂.

Al no ser completo en la paciente, el estudio de la respuesta ventilatoria a las variaciones de la Fi O₂, no podemos asegurar, según los criterios anteriores, la exacta fisiopatología del proceso, aunque la falta de respuesta a la hipoxia y al tratamiento con almitrina, junto con los otros datos previamente mencionados, sugieren una afectación mixta de los quimiorreceptores centrales y periféricos, con integridad de los mecanismos reflejos al esfuerzo.

Las gasometrías en reposo mostraban un discreto aumento del gradiente alveolo-arterial de O₂ que no se corregía con el ejercicio, hecho constatado en algunos casos¹², pero sí lo hacía durante la hiperventilación voluntaria, corroborando la indemnidad de la relación ventilación/perfusión cuando existe el adecuado estímulo de los efectores.

El estudio durante el sueño permitió demostrar el deterioro de la ventilación en este período, así como las frecuentes irregularidades del patrón respiratorio, hallazgos comunes en la HVA central^{9,11,12}. Pese a la persistencia durante todo el día de parámetros gasométricos de HVA, fue clara la mejoría de la ventilación al alejarse en el tiempo del período de sueño, en probable relación con respuestas a los varios estímulos que durante la vigilia reciben los centros reguladores. Simplemente el reposo psicofísico, sin llegar a entrar en período de sueño, permitía verificar el aumento progresivo de la hipoventilación (Fig. 2).

Un hallazgo casi constante en los pacientes que tienen realizados estudios hemodinámicos es la hipertensión pulmo-

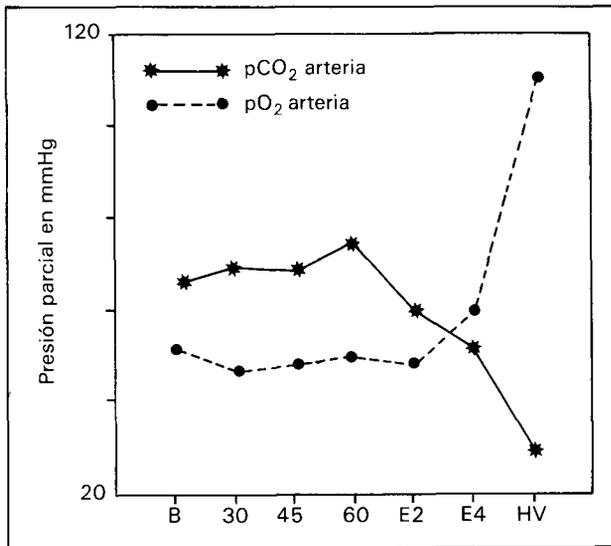
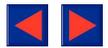


Figura 2.

nar (HTP)⁹, siendo escasos los datos objetivos sobre la reversibilidad de tal HTP con la corrección de la hipoxemia, punto importante de cara a la utilidad de la terapéutica.

Resalta en esta paciente la ausencia de enfermedad neurológica conocida, previa al inicio de su cuadro respiratorio, así como la falta de manifestaciones neurológicas asociadas, excepto las derivadas de la propia hipoventilación, lo que permite incluirla en el escaso grupo de HVA primaria. Es conocido que el número más importante de síndromes de HVA central se presentan en relación con patología neurológica^{16,17}.

Respecto a la terapéutica de la HVA central y ante la falta de respuesta a los fármacos y fisioterapia, su segundo ingreso estuvo motivado por un intento de implantación de un marcapasos diafragmático, ante experiencias positivas previas¹⁸, incluso con reversión de la poliglobulia y la insuficiencia cardíaca⁹.

Por último, la causa del desenlace final, posible trombosis de un seno venoso, queda oscura ante la ausencia de estudio necrópsico.

BIBLIOGRAFIA

- Rhoads GG, Brody JS. Idiopathic alveolar hypoventilation: Clinical spectrum. *Ann Intern Med* 1969; 71:271-278.
- Senior RM, Fishman AP. Disturbances of alveolar ventilation. *Med Clin North Am* 1967; 51:403-425.
- West JB. Regulation of ventilation, Chap. 3. En *Pulmonary gas exchange*, Vol. II, Academic Press, New York 1980; 107-112.
- Whitelaw WA. Disorders of the respiratory pump. En *Pulmonary Medicine*. Eds. Gunter CA, Welch MH. Lippincott Co, Philadelphia 1982; 193-234.
- Mellins RB, Balfour HH, Turino GM, Winters RW. Failure of automatic control of ventilation (Ondine's curse). *Medicine (Balt.)* 1970; 19:487-504.
- Ratto O, Briscoe WA, Morton JW. Anoxemia secondary to polycythemia and polycythemia secondary to anoxemia. *Am J Med* 1955; 1:958-65.
- Schaefer KE. Respiratory patterns and respiratory response to CO₂. *J Appl Physiol* 1958; 13:1-14.
- Lourenco RV, Miranda JM. Drive and performance of the ventilatory apparatus in chronic obstructive lung disease. *N Eng J Med* 1968; 279:53-59.
- Hyland RH, Jones NL, Powles ACP, et al. Primary alveolar hypoventilation treated with nocturnal electrophrenic respiration. *Am Rev Respir Dis* 1978; 117:165-172.
- Berger AJ, Mitchell RA, Severinghaus YW. Regulation of respiration. *N Eng J Med* 1977; 297:194-201.
- Monsó E, Vidal R, Galdós L et al. Apneas prolongadas como forma de presentación de un síndrome de hipoventilación alveolar central. A propósito de un caso. *Med Clin* 1985; 85:415-417.
- Naughton J, Block R, Welch M. Central alveolar hypoventilation. Case report. *Am Rev Respir Dis* 1971; 103:557-565.
- Richter T, West JR, Fishman AP. The syndrome of alveolar hypoventilation and diminished sensitivity of the respiratory center. *N Eng J Med* 1957; 256:1.165-1.170.
- Moskowitz MA, Fisher YN, Simpser MD, Strieder DJ. Periodic apnea, exercise hypoventilation and hypothalamic dysfunction. *Ann Intern Med* 1976; 84:171-173.
- Oliva PB, Williams MH, Park SS. Alveolar hypoventilation syndrome. *Am Rev Respir Dis* 1967; 96:805-811.
- Plum F, Swanson AG. Abnormalities in central regulation of respiration, in acute and convalescent poliomyelitis. *Arch Neurol Psychiat* 1958; 80:267-285.
- Sarnoff SJ, Whittemberger JL, Affeldt JE. Hypoventilation syndrome in bulbar poliomyelitis. *JAMA* 1951; 147:30-34.
- Glenn WWL, Holcomb WG, Shaw RK, et al. Long term ventilatory support by diaphragm pacing in quadriplegia. *Ann Surg* 1976; 183:566-577.