

## Capacidad de difusión alveolo capilar en niños residentes de altura

Enrique Vargas Mercedes Villena John Beard Jere Haas Leon Cudkowicz

Instituto Boliviano de Biología de Altura  
Department of Medicine, University of Cincinnati  
College of Medicine, Cincinnati, Ohio, USA.

### ABSTRACT

*Lung diffusing capacities for carbon monoxide were measured in 125 highland Andean children between 4 and 6 years of age in La Paz, (3.650 m), using a steady state technique. Male children had a significantly lower DL<sub>CO</sub> (13.2 ± 2.7) compared to females (14.2 ± 1.9; p < 0.05), despite similar body size Hemoglobin concentration was significantly greater than published values for low-altitude children and this also changes pulmonary diffusing capacities and supports the concept of early developmental adaptation in pulmonary function to environmental stressors as well as a sexual dimorphism in this type of adaptation.*

### RESUMEN

La capacidad de difusión pulmonar (DLCO) para el monóxido de carbono fué determinada en 125 niños residentes de altura con edades que fluctuaban entre 4 y 6 años de edad. El estudio fué realizado en La Paz (3.650 m) utilizando el método en estado de equilibrio.

Los niños mostraron una DLCO menor (13.2 ± 2.7) comparada con las niñas (14,2 ± 1.9; p<0.05) a pesar de que ambos grupos tenían la misma superficie corporal. La concentración de hemoglobina fué significativamente mayor que los datos publicados para niños del nivel del mar y este hecho, además de los cambios en la capacidad de difusión alvéolo-capilar, apoya el concepto de que el impacto ambiental influye sobre el desarrollo de la función pulmonar y que aparentemente existe un dimorfismo sexual en este tipo de adaptación.

Palabras claves: Capacidad de difusión alvéolo-capilar  
Adaptación a la altura. Función pulmonar en niños -  
Hipoxia hipobárica.

### INTRODUCCION

La capacidad de difusión o de transferencia alvéolo-capilar para el monóxido de carbono ha sido estu-

diada en personas adultas (1) (2) concluyéndose en forma general que es mayor en los habitantes de zonas altas que en los residentes del nivel del mar, incluso sin que exista una influencia genética directa.

Este proceso de adaptación al ambiente hipóxico e hipobárico aumenta el flujo de oxígeno en el curso de la primera etapa del transporte desde el aire atmosférico hasta el lecho tisular mismo; pero aún no está totalmente esclarecido cómo y cuándo ocurre este incremento cuantificado en 20 a 25%. Observaciones de un mayor perímetro torácico así como diferentes volúmenes pulmonares en adultos y niños andinos (3) (4), sugieren que los procesos de adaptación de la función pulmonar se producen en los estadios tempranos del crecimiento infantil en regiones altas por encima de los 3.000 m, en una etapa en la cual el organismo es mucho más sensible a la influencia de procesos exógenos relacionados con el medio ambiente. Estudios recientes enfocaron la función pulmonar en el curso del crecimiento temprano (5) (6) y muestran que los volúmenes pulmonares se relacionan exponencialmente con la talla la cual es menor en las poblaciones de altura.

Existe escasa información concerniente al valor incrementado de la difusión alvéolo-capilar (DLCO) como parámetro de adaptación en niños menores residentes de altura, y de qué manera tales factores

influyen sobre el crecimiento y el desarrollo. La medida de la DLCO tiene un gran valor como test funcional aislado del intercambio gaseoso intrapulmonar y con seguridad, es una medida clave en el estudio de la adaptación respiratoria a la vida en grandes alturas.

El presente estudio fué llevado a cabo con el propósito de establecer valores normales de la difusión alvéolo-capilar para niños nativos residentes de altura entre 4 y 5 años de edad y tratar de verificar la hipótesis de que los procesos de adaptación ocurren a una edad temprana.

#### MATERIAL Y METODO

Fueron estudiados 125 niños, nativos y residentes permanentes de una altura de 3.650 m. El estudio se realizó en el Instituto Boliviano de Biología de Altura, previo consentimiento de sus padres y de los encargados de su educación. Las edades fueron obtenidas de las fichas de inscripción correspondientes mientras que el peso y la talla se tomaron con ropa liviana y estando los niños sin calzados de acuerdo con métodos standard. (7).

Una muestra de sangre fué necesaria para determinar la hemoglobina por el método de la cianmetahemoglobina, el hematocrito y el recuento globular fueron obtenidos por los métodos corrientes conocidos.

La difusión alvéolo-capilar fué medida por el método en estado de equilibrio. (8), en reposo y posición sentada. La concentración inspiratoria de monóxido de carbono (CO) en una mezcla gaseosa al 0.1% (FICO = 0.1%), la fracción o concentración alveolar de CO (FACO), y la concentración espirada de CO (FECO), fueron determinadas usando un analizador de respuesta rápida a rayos infrarojos (Rubis

300, COSMA), el mismo que fué permanentemente calibrado en el curso de los estudios usando una concentración de gas testigo.

Mediante un tubo delgado se conectó directamente el lado espiratorio de la válvula unidireccional (Rudolf Valve) con la bolsa de Douglas donde se recolectaba el aire que retornaba después de analizar su concentración en CO. La ventilación en un minuto (VE) se obtuvo midiendo la cantidad de aire de la bolsa de Douglas en un gasómetro calibrado previamente.

La fracción inspirada de oxígeno del aire ambiente (FIO<sub>2</sub>) fué de 0,21. Se tomó en cuenta un cociente respiratorio igual a la unidad sin aplicar ninguna corrección.

El niño en un principio inhalaba aire ambiente durante 3 a 4 minutos, tiempo en el cual se midió la fracción alveolar de monóxido de carbono que prácticamente dió una concentración nula en todos los casos.

Recién entonces y mediante una llave de 3 vías se conectó al niño con la mezcla gaseosa que contenía monóxido de carbono al 0.1% (FICO) dejando que respire tranquilamente un período de 5 minutos obteniendo simultáneamente los valores de VE, FECO y FACO.

La presión barométrica, la temperatura ambiente dentro del laboratorio y la humedad relativa fueron registrados diariamente habiéndose obtenido valores promedios de 499 mm Hg, 19°C y 40% respectivamente.

La superficie corporal fué calculada usando la fórmula de Dubois (9), mientras que los porcentajes de

T A B L A N° 1

DATOS ANTROPOMETRICOS PARA NIÑOS NACIDOS Y RESIDENTES DE LA PAZ (3.650 m.)  
EIDADES COMPRENDIDAS ÉNTRE 4 Y 5 AÑOS ( ± DS)

PARAMETRO	NIÑOS* (n=67)	NIÑAS (n=58)
PESO, Kg	17.7 ± 2.0	17.1 ± 1.7
TALLA, cm	108,2 ± 12.2	107.1 ± 5.5
SUPERFICIE CORPORAL, m <sup>2</sup>	0.726 ± 0.056	0.730 ± 0.061
PESO/EDAD % NCHS**	48.4 ± 27.0	52.3 ± 22.9
TALLA/EDAD % NCHS	47.2 ± 25.0	49.7 ± 32.0
PESO/TALLA % NCHS	52.6 ± 24.0	55.7 ± 26.0

\* No se observaron diferencias significativas entre sexos (10)

\*\* Porcentajes con relacion al NATIONAL CENTER FOR  
HEALTH STATISTICS - NCHS (10) DS=Desviación Standard

TABLA Nº 2

VALORES PROMEDIO Y DESVIACIONES STANDARD PARA DIFUSION ALVEOLO-CAPILAR Y PARAMETROS HEMATOLOGICOS EN NIÑOS Y NIÑAS RESIDENTES DE ALTURA

DIFUSION ALVEOLO-CAPILAR (DLCO)	NIÑOS (n=63)	NIÑAS (n=54)
DLCO, ml/min/mm Hg	13.41 ± 2.67	13.94 ± 1.88
DLCO, corregida según la concentración del Hb*	13.18 ± 2.7	14.20 ± 1.9
DLCO en niños del nivel del mar**	7.7 ± 2.0	7.1 ± 1.8
Hemoglobina, gr %	14.6 ± 1.0	14.1 ± 1.9
Hematocrito, %	44.0 ± 2.1	42.6 ± 1.9
Glóbulos Rojos, 106/cm <sup>3</sup>	4.69 ± 0.23	4.50 ± 0.33

\* Corrección según la fórmula de Dinakara (12): Diferencia significativa entre niños y niñas. Test de Student - Test de t ( $t=2.82$ ;  $p < 0.05$ )

$$DLCO = \frac{DLCO \text{ no corregida}}{0,06965 \times Hb}$$

\*\* Datos según DeMuth y Howatt (6) para niños del nivel del mar.

crecimiento fueron computados de acuerdo con el National Center for Health Statistics. (10)

Todos los niños fueron examinados previamente descartándose toda enfermedad, en especial desde el punto de vista cardiorespiratorio.

No se obtuvieron los volúmenes pulmonares estáticos. El método de medida de la difusión alveolo-capilar, es decir en estado de equilibrio, fué soportado perfectamente por todos los niños y en caso de que la respiración mostraba anormalidad o la amplitud no correspondía al reposo; la prueba era repetida.

## RESULTADOS

Los niños fueron divididos en 2 grupos de acuerdo a sexo los mismos que mostraron identidad en las características antropométricas. (Tabla 1). No se observaron diferencias significativas entre los valores obtenidos en ambos grupos cuyos valores medios estuvieron en plena concordancia con anteriores datos antropométricos reportados en niños nativos de altura entre 4 y 5 años de edad. (4) (10).

Los datos hematológicos (Tabla 2) reflejan una significativa, pero relativa eritrocitosis comparada con los valores standard del nivel del mar mostrando un aumento del 20% en la capacidad de transporte de oxígeno. Una evaluación nutricional extensiva no fué realizada, pero la ausencia de anemia en el grupo está garantizada por técnicas de análisis de distribución.

La persistente diferencia hematológica entre niños y niñas no es significativa excepto para su efecto cuando se utiliza para corregir la DLCO en función de la concentración de hemoglobina. (11).

La DLCO no corregida es ligeramente más elevada en el sexo femenino comparada con los varones a pesar de una similar superficie corporal. Sin embargo,

la capacidad de difusión es significativamente mayor en las niñas cuando se efectúa la corrección para diferencia en la concentración de hemoglobina (Tabla 2).

Niños de la misma edad, talla, peso y hemoglobina, mostraron menos de un 5% de variación en las cifras de DLCO.

Los resultados fueron corregidos de acuerdo a métodos publicados anteriormente (12). Esta corrección aumentó la diferencia de la difusión alveolo-capilar entre niños y niñas en aproximadamente 1 ml/min/mm Hg.

Análisis de correlación y de regresión múltiple usando variables transformadas y no transformadas, mostraron una relación estadísticamente no significativa entre las variables antropométricas y DLCO. Esto tal vez puede atribuirse a una base de datos incompleta, sin ninguna implicación fisiológica. La ventilación (VE) fué similar en ambos grupos y representaba la respiración de reposo.

## DISCUSION

Varias publicaciones en los últimos 20 años han reportado importantes ajustes fisiológicos a nivel pulmonar que ocurren en el curso de la primera infancia cuando el organismo se ve sometido a condiciones de hipoxia hipobárica. (13) (14).

Se observa un aumento del tamaño torácico, capacidad pulmonar total un aumento proporcional del volumen residual. Este último no implica mayor cantidad de moléculas en los niños residentes de altura, pero se produce en una fase de crecimiento rápido y precóz. Una proliferación acelerada de las unidades alveolares y el área de intercambio durante la primera etapa de crecimiento (15) sugiere que la DLCO mantiene el ritmo con el crecimiento permanente como respuesta a la exposición a un ambiente en hipoxia hipobárica

Estudios de adultos (16) - (17), muestran claramente un incremento en la capacidad de difusión alvéolo-capilar en 20 a 25% en nativos de altura comparados con residentes de tierras bajas.

El crecimiento en la altura parece ser un requerimiento para que la adaptación se produzca. La hipótesis de que este aumento en la DLCO es alcanzado a temprana edad se basa en recientes estudios (18) - (19) que muestran una influencia de la hipoxia sobre la superficie de intercambio alveolar, volumen de sangre capilar y el área de la membrana pulmonar.

Si examinamos los estudios publicados y las ecuaciones de valores teóricos relativos al crecimiento y la función pulmonar, resulta obvio que la exposición a la altura a tenido un profundo efecto sobre la difusión alvéolo-capilar. (Fig. 1). DLCO es significativamente mayor que los valores de DLCO del nivel del mar para niños una misma edad excediendo sus valores teóricos de capacidad en 25% o más. Fig. 1.

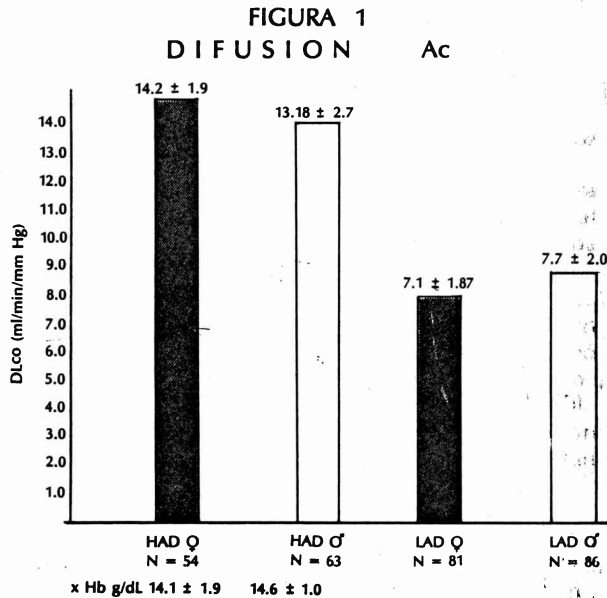


Fig. 1.- Valores medios de la difusión alvéolo-capilar corregidos según la concentración de hemoglobina en niños del nivel del mar (LAD) y de la altura (HAD) de sexo femenino y masculino. Todos los niños pertenecientes al grupo de la altura (HAD) fueron de La Paz (3.650 m = 12.300 pies - PB = 496 mm Hg).

Este significativo aumento se observó en ambos sexos sin relación estadística con la superficie corporal.

La interdependencia entre función pulmonar, volúmenes pulmonares y crecimiento, fué inicialmente determinada por estudios longitudinales realizados por DeMuth y Howatt (6), y de orientación transversal de Giammona y/o Doly (5). Estos trabajos proporcionan ecuaciones teóricas para la función pulmonar basadas en variables biométricas. Desafortunadamente no se pudo realizar, simultáneamente, la misma recolección de datos en niños nacidos a nivel del mar y llevados a la altura o la medida de DLCO en niños

de bajas tierras por este mismo método. Es sin embargo, una técnica idéntica, en cuanto a los ambientes y equipamiento, utilizados por Vincent y col. (22) que también encontraron una diferencia marcada entre nativos de altura y del nivel del mar.

Teóricamente, puede realizarse una comparación en la cual niños de la misma edad y tamaño corporal como el presente grupo, tuvieron una DLCO igual a 7.5, un volumen capilar de 40 ml (Vc) y un factor de membrana (Dm) en ml/min/mm Hg (5). Si nosotros suponemos también, que Vc no cambia con altura y que la relación entre 1/o y la fracción alveolar de oxígeno (FAO<sub>2</sub>) (24) es válida, entonces podemos deducir que los niños del nivel del mar tienen una difusión alvéolo-capilar igual a 13 ml/min/mmHg a una altura de 3.700 m. Esto significa que las diferencias entre altura y tierras bajas fueron tan solo de 10% teniendo en cuenta nuestra observación de 5% y las diferencias en la metodología.

La relación nivel del mar-altura en lo que se refiere al crecimiento y la función pulmonar (5) (6), sin embargo, no puede ser válida para la altura teniendo en cuenta los datos publicados sobre velocidad de crecimiento en niños residentes de altura. (14)-(25).

Además del probable incremento en la DLCO, existe un pronunciado aumento en la concentración de glóbulos rojos en el mismo orden de magnitud que ocurre en los adultos (26). Una vez hecha la corrección respectiva de la difusión alvéolo-capilar en función de este aumento sobre la capacidad de transporte del oxígeno, se demuestra que las niñas tienen una mayor DLCO que los varones. Este hecho fué recientemente comprobado en residentes de altura (27) y probablemente tenga relación con los efectos regionales que, sobre la perfusión sanguínea y la hipertensión arterial reactiva, tiene la hipoxia de altura (28). Es interesante anotar que esta diferencia en los valores de la DLCO es observada en condiciones en que la superficie corporal es la misma en ambos sexos.

Por el contrario esta diferencia es opuesta a los datos reportados a baja altura (5) - (6) donde los varones muestran cifras mayores para DLCO que las mujeres. Los estudios realizados a nivel del mar, es necesario remarcarlo, no fueron corregidos de acuerdo con la concentración de hemoglobina y es probable que exista una buena concordancia si eso fuera posible.

Estos datos sugieren que se produce una proliferación de la superficie alveolar de intercambio cuando se somete al organismo al impacto de la hipoxia en una edad temprana (14). Por otra parte, se demuestra que una eritrocitosis relativa existe en la niñez, la misma que puede contribuir en forma significativa a un dimorfismo sexual en la capacidad de difusión como lo hemos observado. Sin embargo, la difusión alvéolar-capilar es solo una de las funciones del sistema respiratorio y el nuestro fué un estudio en niños con un rango limitado de edades, lo que nos indica que son necesarios estudios más extensos y completos al respecto.

## BIBLIOGRAFIA

- 1.- CERRETELLI, P. Gas exchange at high altitude; in West, Pulmonary gas exchange, vol. 2, pp.98-147. (Academic Press, New York 1980).
- 2.- VARGAS E., VILLENA M., VIDEA R., NALLAR N., RODRIGUEZ, V.N., PASQUIS, P. La hemoglobina como factor de incremento en la difusión alveolo-capilar en habitantes de altura. Anuario IBBA - 1983-1984. Editorial Aeronáutica de la Fuerza Aérea Boliviana. La Paz, 1984.
- 3.- FRISANCHO, A.R. Developmental adaptation to high altitude hypoxia. *Int. J. Biomet.* 21: 135-146, 1977.
- 4.- MUELLER, W.M., SCHULL, V.H., SCHULL W.J., SATO, P., ROTHHAMMER P. A multinational Andean genetic and health program: growth and development in a hypoxic environment *Ann. hum. Biol.* 5: 329-352, 1978.
- 5.- GIAMMONA, S.T., DALY, W.J. Pulmonary diffusing capacity in normal children ages 4 to 13. *Am J. Dis. Child.* 110: 144-151, 1965.
- 6.- DeMUTH, G.R., HOWATT, W.F. Pulmonary difusión. *Pediatrics*, Springlied 35: 185-193, 1965.
- 7.- WEINER, J.S., LOURIE, J.A. Human biology: a guide to field methods, IBP Handbook 9 Blackwell, Oxford, 1969).
- 8.- BATES, D.B., BOUCOT N.G., DORMER A.E. Pulmonary diffusing capacity in normal subjects *J. Physiol, Lond.* 129: 237-252, 1955.
- 9.- DUBOIS E.F., DUBOIS D. Fórmula to estimate approximate surface area if height and weight be known. *Archs Med.* 17: 863, 1916.
- 10.- National Center for Health Statistics: growth curves for children. *Vital and Health Statistics, Ser. 11, N° 165* (Dep of HEW, Public Health Service, Washinton, 1978).
- 11.- BEARD J.L. Oxygen transport and anemia in severely malnourished children at high altitude: doct. Diss., Cornell University, Ithaca, 1979.
- 12.- DINAKARA P., BLUMENTHAL W.S., JOHNSTON R.F., KAUFMANN, P.B. SOLNICK. Effect of anemia on pulmonary diffusing capacity with derivation of a correction equation. *Am. Rev. resp. Dis.* 102: 968-968, 1970.
- 13.- HURTADO A. Respiratory adaptation in the Indian native of the Peruvian Andes. *Am. J. phys. Anthropol.* 17: 137-149, 1932.
- 14.- FRISANCHO A.R. Functional adaptation to high altitude hypoxia. *Science* 187: 313-319, 1977.
- 15.- DUNNILL, M.S. Postnatal growth of the lung. *Thorax* 17: 329-333, 1962.
- 16.- REMMERS, J.E., MITHOEFER, J.C. The carbon monoxide diffusing capacity in permanent residents of high altitude. *Resp. Physiol.* 6: 233-244, 1969.
- 17.- DeGRAFF A.C., GROVER R., JOHNSON R.L., HAMMON J.W. MILLER J.M. Diffusing capacity of the lung in Caucasian natives to 3.100 m. *J. appl. Physiol.* 29: 71-76, 1979.
- 18.- DEMPSEY J.A., REDDAN, W.G., BIRNBAUM M.L., FORSTER, H.V. THODEN J.S., GROVER R.F. Ranking: Effect of acute through live long hypoxic exposure on exercise pulmonary gas exchange. *Resp. Physiol.* 13: 62-89, 1971.
- 19.- BURRI P.H., WEIBEL E.R. Adaptation of the growing lung to hypoxia and hyperoxia. *Res. Physiol* 11: 247-264, 1971.
- 20.- BARTLETT, D., REMMERS, J.E. Effect of high altitude exposure on the lung of young rats. *Resp. Physiol* 13: 116-125, 1971.
- 21.- WEST J.B. Diffusing capacity of the lung for CO at high altitude hypoxia. *Science* 187: 313-319, 1977.
- 22.- VINCENT J., HELLOT, M.F., VARGAS E., GAUTIER H., PASQUIS P., LEFRANCOIS R. Pulmonary gas exchange, diffusing capacity in natives and newcomers at high altitude. *Res. Physiol.* 34: 219- 231, 1978.
- 23.- PASQUIS P., DENIS P., HELLOT M.F., LEFRANCOIS R., VARGAS E. Influence of hemoglobin concentration on DLCO At high altitude. *Lung* 159: 109-112, 1981.
- 24.- ROUGHTON F., FORSTER R. Relative importance of diffusion and chemical reaction rates in determining rate of exchange of gases in the human lung, with special reference to the true diffusing capacity of pulmonary membranes and volume of blood in the lung capillaries. *J. appl. Physiol* 11: 290-302, 1952.
- 25.- HAAS J.D. Prenatal and infant development in Baker, Little Man in the Andes. (Dowden Hutchinson & Ross, Stroudsburg, 1976).
- 26.- GARRUTO R.M., Hematology; in Baker, Little Man in the Andes (Dowden, Hutchison & Ross, Stroudsburg, 1976)
- 27.- SPIELVOGEL H., VARGAS E., ANTEZANA G., BARRAGAN L., CUDKOWICZ L. Effect of posture on pulmonary diffusing capacity and regional distribution of pulmonary blood flow in normal male and female high altitude dwellers at 3.600 m. (12.200 ft). *Respiration* 34: 125-135, 1977.
- 28.- CUDKOWICZ L., SPIELVOGEL H., ZUBIETA G. Respiratory studies in women at high altitude. *Respiración* 29: 393-426, 1972.