

La hemoglobina como factor de incremento en la difusión alvéolo-capilar en habitantes de altura.

Enrique Vargas P., Mercedes Villena C., Ricardo Videá,
Nancy de Nallar, Nancy V. de Rodríguez Pierre Pasquis

Instituto Boliviano de Biología de Altura - IBBA.

Laboratorio de Fisiopatología-Hospital Charles Nicolle
ROUEN - FRANCIA

ABSTRACT

Lung diffusing capacity (DLCO) was measured using a steady state method in high altitude (3.600 m) natives. Regression coefficients of DLCO with height, age and hemoglobin concentration were determined and compared with results obtained with same method at sea level. Influence of hemoglobin concentration was greater at 3.600 m than at sea level. This difference could be due to capillary oxygen pressure and/or to the ratio DM/Vc not to racial or genetic factors.

RESUMEN

La capacidad de difusión alveolo-capilar (DLCO) fue determinada usando el método en estado de equilibrio (Steady State) en nativos de altura (3.600 m). Se realizó un estudio estadístico mediante coeficientes de regresión entre DLCO, talla, edad y la concentración de hemoglobina, estas determinaciones fueron comparadas con resultados obtenidos con el mismo método a nivel del mar. La influencia de la concentración de hemoglobina es mayor a 3.600 m que a nivel del mar.

Esta diferencia puede deberse a la presión de oxígeno a nivel capilar y/o a la relación DM/Vc pero en ningún caso a factores genéticos o raciales.

PALABRAS CLAVE.- Difusión alvéolo - capilar en altura, Hemoglobina, Método en estado de equilibrio, Adaptación.

INTRODUCCION

Las etapas sucesivas que aseguran los intercambios gaseosos entre el aire ambiente y la sangre han sido motivo de investigación de diversos autores a nivel del mar y en la altura. La ventilación alveolar, principal fenómeno en el intercambio gaseoso a nivel alveolo capilar, se describe como incrementada en la altura (9) (18) (16), hecho que permite una renovación constante del aire pulmonar; por otra parte la circulación capilar pulmonar, mediante la llegada permanente de sangre venosa mezclada, pone continuamente ambas fases en contacto creando un gradiente de presión entre uno y otro lado de la membrana alveolo-capilar lográndose al final un equilibrio de presiones con el consiguiente aporte de oxígeno a la sangre capilar y la depuración de anhídrido carbónico, cumpliéndose la hematosis normal en la cual la hemoglobina tiene un rol directo por ser el elemento fisiológico encargado del transporte de ambos gases.

El proceso que sigue la hematosi depende en gran parte de la capacidad de difusión o transferencia alveolo-capilar, por esta razón nos pareció interesante estudiar este parámetro y la influencia que sobre él tiene la concentración de hemoglobina.

Con relación a la difusión alveolo-capilar en la altura, se han realizado trabajos de investigación a diferentes niveles (19) (21) (15), sus resultados permiten concluir que los residentes permanentes de zonas altas tienen una capacidad de difusión alveolo-capilar mayor que los nativos del nivel del mar aclimatados a la misma altura (6). Esta diferencia puede ser explicada por muchos factores que incluyen la talla, edad (5) (7) (17) y la concentración de hemoglobina (17) (3) (10) (12) (13).

Con el propósito de evaluar la influencia de estos factores, estudiamos la capacidad de difusión alveolo-capilar (DLCO) en nativos de altura usando el método en estado de equilibrio con las mismas características de Denis y col. (3). Por otra parte, las determinaciones fueron hechas en el curso de la inhalación de una mezcla gaseosa conteniendo aire ambiente y monóxido de carbono (CO), con el objeto de realizar una medida de la transferencia alveolo-capilar bajo condiciones naturales. El análisis de los resultados tanto para los datos del nivel del mar como los obtenidos en la altura, siguieron los mismos pasos establecidos por Denis y col. (3), de esta manera la comparación del coeficiente de regresión pudo realizarse.

MATERIAL Y METODOS

El trabajo fue realizado en los laboratorios del Instituto Boliviano de Biología de Altura en La Paz a 3.600 m sobre el nivel del mar, la presión barométrica tuvo un promedio de 498 mm.Hg. en el curso de las medidas, teniendo una presión inspiratoria de oxígeno (PIO₂) de 93 mm.Hg.

Se estudiaron 89 personas de ambos sexos, cuyas edades fluctuaban entre 7 a 72 años, todos eran nacidos y residentes permanentes a esa altura. Las cifras de la talla oscilaban entre 1.20 a 1.90m. siendo las variantes de la hemoglobina de 14 a 22 gr/dl.

Exámenes clínicos y radiológicos fueron practicados con el objeto de eliminar las posibilidades de enfermedad cardiopulmonar en todos los sujetos. El hábito al tabaco fue menor de 5 cigarrillos por día en promedio total, Las medidas de la capacidad de difusión alveolo-capilar por el método del monóxido de carbono, fueron realizadas en la mañana y teniendo cuidado especial de que el sujeto examinado no haya fumado todavía, si tenía costumbre. Previamente se obtuvo el consentimiento

de la persona, de acuerdo con la Declaración de Helsinki, a someterse al examen.

La concentración sanguínea de hemoglobina (Hb) fue determinada por el método de la cianmetahemoglobina, la misma tuvo un índice de variación alrededor de 0,5 g/dl.

La difusión alveolo-capilar fue determinada por el método en estado de equilibrio (Steady State), usando como gas testigo el monóxido de carbono.

La persona a examinar se encontraba comodamente sentada, respirando a través de una válvula unidireccional con el lado inspiratorio conectado a una llave de tres vías lo bastante amplia como para permitir la inhalación cómoda, sea de aire ambiente o de la mezcla gaseosa de monóxido de carbono y aire al 0,001, (FICO = 0.001) preparada y depositada en una bolsa de Douglas de flujo sin resistencia. Los gases espiratorios fueron recolectados a través de un tubo lo bastante ancho para facilitar una ventilación cómoda, un pequeño tubo, conectado al comienzo de este y muy cerca a la boca del sujeto, permitía la aspiración constante del aire espirado hacia el analizador de CO y así realizar la medida permanente y correcta de la concentración y por consiguiente la presión alveolar de CO (PACO). (Fig. 1).

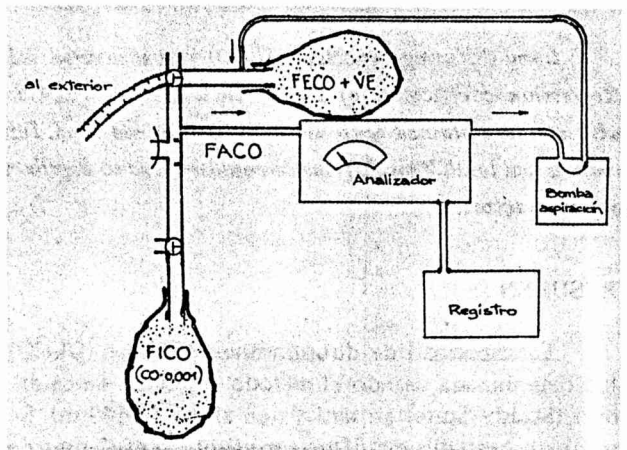


Fig. 1.— Esquema que representa el sistema de medida de la difusión alveolo-capilar por el método en "estado de equilibrio" usando el monóxido de carbono (CO) como gas testigo.

FICO: Fracción Inspirada de CO al 0,001.

FACO: Fracción Alveolar de CO.

FECO: Fracción Espirada de CO.

VE: Ventilación minuto.

El tiempo de respuesta del analizador fue de alrededor 300 ms para el 90o/o de la escala.

Fue utilizado un analizador Rubis 3000 COSMA.

El procedimiento fue el siguiente: la persona inha- la aire ambiente de la habitación durante 5 minutos, en éste período la concentración espiratoria de CO es to-

mada en cuenta como nula, es decir a cero ($FACO_0$), excepción hecha de los grandes fumadores en quienes la concentración de CO suele ser significativa. Inmediatamente después inhala la mezcla de CO al 0.001, igualmente por un periodo de 5 minutos, los gases espiratorios son recolectados en una bolsa de Douglas durante 3 minutos, en el último minuto, terminando la fase espiratoria (end tidal) la concentración de CO es considerada como la fracción alveolar o $FACO$. La ventilación fue deducida del aire contenido en la bolsa de recolección mediante un gasómetro; de éste mismo contenido se hizo el análisis para conocer la fracción espirada de CO ($FECO$). De esta manera calculamos la capacidad de transferencia o de difusión alveolo capilar usando la siguiente fórmula:

$$DLCO = \frac{VE \text{ STPD} (FICO - FECO)}{(PB - 47) (FACO - FACO_0)}$$

El análisis estadístico fue realizado tomando en cuenta la distribución de los datos. Todas las distribuciones, excepto la concentración de hemoglobina fueron normales. Para (Hb) fue obtenido un logaritmo de distribución, tal como se hizo en los sujetos del nivel del mar (3). Así, una correlación y una regresión multivariable fue calculada entre la difusión alveolo capilar, DLCO, medida en mililitros por minuto y para una diferencia de presión de 1 mmHg ($ml \cdot min^{-1} \cdot mmHg$), la talla en metros, la edad en años y el logaritmo de la concentración de hemoglobina (g/dl) por el método del cuadrado mínimo. Los tres coeficientes de regresión fueron comparados con aquellos obtenidos en nativos del nivel del mar (SL)

$$DLCO = 33.10 T - 0.06 \text{ edad} + 15.43 \log Hb - 51.80$$

Usando el test de Student

DLCO en $ml \cdot min^{-1} \cdot mmHg$

T en metros

edad en años

Hb en g/dl

RESULTADOS

Los coeficientes parciales de correlación entre DLCO y la talla ($p < 0.001$), la edad ($p < 0.05$) así como con el logaritmo de la concentración de hemoglobina ($p < 0.05$) fueron significativos. El análisis de varianza mostró que los tres coeficientes de regresión fueron significativamente diferentes de cero ($F = 28.86$ en HL, < 0.01), no se observó ninguna diferencia según el sexo.

De esta manera se establece para los nativos residentes permanentes de altura (HL) la siguiente fórmula:

$$DLCO = 32.41T - 0.14 \text{ edad} + 43.80 \log Hb - 75.84$$

El coeficiente de regresión para la talla y la edad no fue significativamente diferente entre los dos grupos pero el coeficiente de regresión para la concentración de hemoglobina fue significativamente más elevado en los nativos de altura (HL) que en los nativos del nivel del mar (SL), ($p < 0.05$), ver figuras II y III.

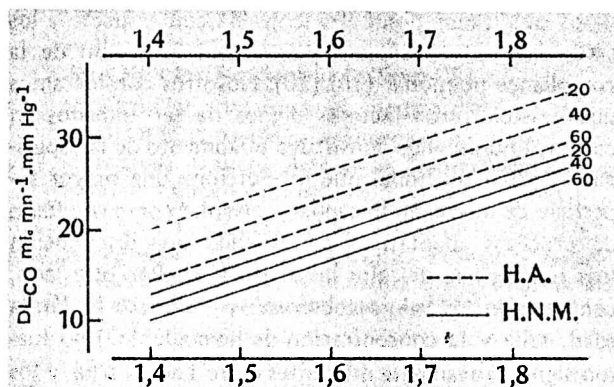


Fig. II.— Líneas de regresión entre DLCO y la talla a partir de 20 a 60 años, para una concentración de Hb de 16 gr. o/o. Línea cortada: Nativos de altura. Línea sólida: Nativos del nivel del mar.

Así, para una determinada talla, edad y concentración de hemoglobina, la difusión alveolo capilar (DLCO) fue mayor en los nativos de altura comparada con la determinada en nativos del nivel del mar. De ésta manera, por ejemplo, la diferencia para una concentración de hemoglobina de 14,6 gr/dl fue de $9 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{mmHg}^{-1}$ para una misma edad y talla.

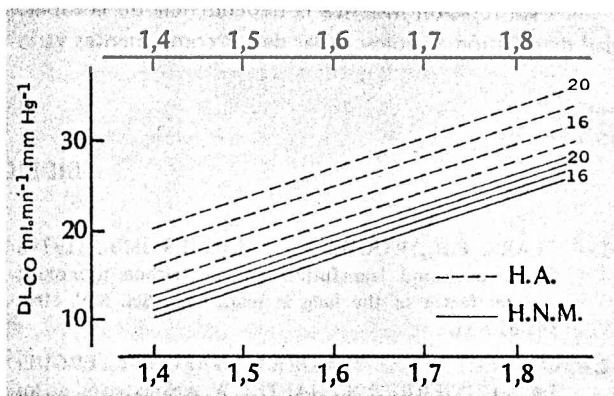


Fig. III.— Líneas de regresión entre DLCO y la talla para una edad determinada (40 años), para una concentración de Hb de 14, 16, 18, 20 gr. o/o.

DISCUSION

En primer lugar, consideramos a las personas estudiadas como no fumadoras, condición importante cuando se utiliza el monóxido de carbono como gas testigo. Consideramos además, que la presión plasmática de CO durante la inhalación de la mezcla es descartable en función de la influencia sobre los resultados de DLCO. (4). Por otra parte, los resultados obtenidos usando el método en estado de equilibrio (Steady State), dependen de las diferencias regionales en la relación difusión/ventila-

ción, pero estos factores pueden ser considerados como similares en ambos grupos comparados. La influencia de los factores morfológicos sobre la difusión alveolo-capilar (talla y edad) fue la misma a cualquier altitud y por ésta razón la regresión establecida por Pasquis y col. (11) es idéntica. Esta comparación está de acuerdo con los datos publicados por Lefrancois (8) con respecto a los volúmenes y capacidades pulmonares así como de la compliance pulmonar (16) (20). Nosotros consideramos que existen otros factores dignos de ser tomados en cuenta, uno de ellos constituye el aumento de la capacidad residual funcional que proporciona una mayor superficie de intercambio capilar y alveolar como resultado de procesos adaptativos permitiendo una distribución más homogénea del aire inspirado (14). Por otra lado, comparando los valores observados y teóricos (según la edad, talla y la concentración de hemoglobina) no fueron significativamente diferentes entre Ladaklin (6) y los de La Paz (21). Este hecho nos lleva a pensar que el efecto de la concentración de hemoglobina no es un factor racial.

Para explicar la influencia de la concentración de hemoglobina consideramos la relación de Roughton y Forster (4).

$$1/DLCO = 1/DM + 1/COVc$$

Esta relación muestra la dependencia de la capacidad de difusión alvéolo-capilar de sus componentes varia-

bles: DM se refiere a la capacidad de difusión de la membrana entre los gases alveolares y la sangre capilar; Vc representa la sangre capilar pulmonar expuesta al monóxido de carbono (CO) alveolar; CO el volumen o cantidad de CO que fue sustraída por los glóbulos rojos en 1 ml de sangre por minuto y para un gradiente de presión de 1 mmHg entre plasma y glóbulos rojos. Así la DLCO depende de éste último factor y de la relación DM/Vc además de la concentración de hemoglobina.

El componente o CO varía de una manera inversa con la presión de O₂ capilar. Si tenemos en cuenta éste factor (alrededor de 50 mm.Hg. para la sangre venosa mezclada a 3.600 m), DLCO podría ser solo 1.3 ml.min⁻¹. mmHg⁻¹ más alta, como Vincent y col (21) han observado en los nativos del nivel del mar después de una estadía de 3 semanas a ésta altura. La mayor diferencia observada puede también ser explicada por la relación DM/Vc, la cual podría ser más elevada en los nativos de altura cuando se la compara con la correspondiente a nativos de tierras bajas. Pero DM/Vc dependería de factores morfológicos los cuales fueron tomados en consideración.

Es difícil explicar como la hemoglobina tiene tanta importante influencia sobre DLCO, con seguridad que intervienen otros factores fisiológicos de adaptación (2) (8), más bien que dependientes de un orden racial o genético. De tal modo que la adaptación se consigue luego de un largo periodo de exposición a la hipoxia.

BIBLIOGRAFIA

- 1.- CLARK E.H., WOODS R.L., HUGHES JMB., (1978). Effect of blood transfusion on the carbon monoxide transfer factor of the lung in man. Clin. Sci. Mol. Med. 54: 627-31.
- 2.- COUDERT J., PAZ ZAMORA M., VARGAS E., ERGUE-TA J. GUTIERREZ N., HAFTEL W. Aclimatación de los nativos de grandes alturas (3600 m) a bajas altitudes (420 m). Anuario del IBBA.
- 3.- DENIS P., MORLET J.Y., HELLOT M.F., PASQUIS P., LEFRANCOIS R., (1978). Influence de la concentration sanguine d'hémoglobine sur la capacité de transfert pulmonaire chez l'homme. C.R. Soc. Biol. 172: 352-354.
- 4.- FORSTER R.E., ROUGHTON F.I.W., CANDLER L., BRISCOE WA., KREUSER F. (1957). Apparent pulmonary diffusing capacity for CO at varying alveolar O₂ tensions. J. Appl. Physiol. 11: 277-289.
- 5.- FRISANCHO A.R. (1977). Functional adaptation to high altitude hypoxia. Science 187: 313-319.
- 6.- GULERIA J.S., PANDE J., SETHI P.K., ROY S.B. (1971) Pulmonary diffusing capacity at high altitude J. Appl. Physiol. 31: 536-543.
- 7.- HAAS J.D. Prenatal and infant development in Baker, Little, Man in the Andes (Dowden, Hutchinson & Ross, Stroudsboung (1976).
- 8.- LEFRANCOIS R., GAUTIER H., PASQUIS P. (1976). Mecanisme de l'adaptation respiratoire a la haute altitude. Monographie INSERM Antropologie et Biologie des Populations Andines 63 pp. 259-270.
- 9.- LEFRANCOIS R., VARGAS E., HELLOT M.F., PASQUIS P., and DENIS Ph. Interaction of Humoral Ventilatory Stimuli at High Altitude - The Regulation of Respiration during Sleep and Anesthesia. Plenum. Press. New York 1977.
- 10.- LEFRANCOIS R., GAUTIER H., HELLOT M.F. VINCENT J., PASQUIS P., DENIS, Ph. Evolution du transfert alveolo-capillaire chez l'homme lors de l'acclimatation a la haute altitude. Societé de Biologie, Comptes Rendus 172 No. 2, 1978.
- 11.- PASQUIS P., CEVAER A.M., DENIS Ph., HELLOT M. F., PIETRINI C., LEFRANCOIS R. (1973). Valeurs normales du coefficient de transfert pulmonaire du CO en etat stable. Bull. Physiopathol. Resp. 9: 553-568.

- RANKIN J., MCNEILL, R.S., FORSTER R.E. The effect of anaemia on the alveolar-capillary exchange of carbon monoxide in man. *J. Clin. Invest.* 40, 1323-1323, 1961.
- SPIELVOGEL H., VARGAS E., ANTEZANA A., BARRAGAN L., CUDKOWICZ L. Effect of posture on pulmonary blood flow in normal male and female high altitude dwellers at 3.650 m. *Respiration* 34: 125-135. 1977.
- VARGAS PACHECO E. Características Respiratorias de los nativos de altura. *Revista IBBA* No. 12, 1970.
- VARGAS E., VASQUEZ R., VILLEN A M., VIDEA R., VIDAURRE M., Estudio de la Función Respiratoria en Personas Residentes en Chorolque (4.800 m.) IBBA Informe Encuesta en la Población de Chorolque-UMSA 1977.
- VARGAS E. Exploración funcional respiratoria y mecánica ventilatoria. *Anuario del IBBA*, 1979.
- 17.- VARGAS E., BEARD J., HASS JERE, CUDKOWICZ, L. Pulmonary Diffusing Capacity in Young Andean Highland Children. *Respiration* 43-330-335, (1982).
- 18.- VELASQUEZ T. Estudio de la Función Respiratoria en la Adaptación a la altitud. *Rev. Viernes Méd.* Vol. XXV-1 - 1974, 37-46.
- 19.- VELASQUES T. Maximal Diffusing Capacity of the lungs at High Altitude. Report. 56-108 University School of Aviat Medicine, Randolph Field, Texas USA.
- 20.- VILLEN A M., VARGAS E., RODRIGUEZ de V.N., BEAULIEU P. Mecánica ventilatoria en pacientes con eritrocitosis de altura. *Acta de las Primeras Jornadas de Medicina y Cirugía de la Altura* (1978) La Oroya-Peru.
- 21.- 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. *Respiration Physiology* (1978), 34:219-321.