

TRANSPORTE DE OXIGENO Y HEMATOLOGIA EN NIÑOS DE ALTURA

Beard Jhon L., Hurtado Luis, Villena Mercedes, Vargas Enrique

**I.B.B.A.
Hospital del Niño
Hospital Obrero C.N.S.S.
Cornell University Ithaca, N. Y. USA.**

INTRODUCCION.—

Se ha estimado que la población que vive en áreas de gran altura corresponde aproximadamente al 12% de la población mundial, lo que hace que casi 25 millones de personas vivan en zonas con altura mayor de los 3.000 m. sobre el nivel del mar y donde el stress crónico de la hipoxia hipobárica afecta agudamente los sistemas fisiológicos (Clegg, 1970). Es un hecho evidente que hay una respuesta a esta hipoxia crónica tanto en los individuos nativos como en la población no nativa que vive en esas regiones.

El valor de "adaptación" de estos cambios tanto en la fisiología, la bioquímica y morfología así como otros aspectos han sido revisados recientemente (Mazess, 1975). Muchos de estos cambios ocurren en un nivel infra-individual y sirven para aumentar la transferencia del oxígeno del aire inspirado hacia los tejidos que lo utilizan, se puede pues establecer que son sistemas de adaptación orgánica, por lo que su real beneficio para la población no es en general demostrada. Sin embargo la evidencia muestra aproximadamente que la hipoxia causa un retardo global en el crecimiento y reduce el desarrollo celular y orgánico de una manera específica aparentemente afectando el número de células más que su tamaño como ocurre en la desnutrición. Peruanos nativos de altas alturas han mostrado tener un marcado retardo de crecimiento y desarrollo (Frisancho, 1970). Los mismos investigadores también demostraron que el crecimiento en las grandes alturas es aparentemente necesario para la expresión en el adulto de algunos de estos ajustes propios de la altura.

Estas respuestas pueden ser clasificadas en cuatro categorías generales:

- 1) Alteraciones en la función pulmonar mediante el aumento de desarrollo del tórax, aumento de la ventilación, capacidad de la difusión aumentada y disminución de la sensibilidad, a la hipoxia.

- 2) Alteraciones hematológicas como un aumento en el volumen de los eritrocitos así como su concentración, aumento de la hemoglobina, aumento de los capilares tanto pulmonar como de los tejidos periféricos, alteraciones histológicas en el árbol pulmonar juntamente con una hipertrofia del ventrículo derecho.
- 3) Efectos sobre la curva de disociación de la oxihemoglobina con desviación a la derecha mediante el aumento de la concentración en ácido 2 — 3 disfosfoglicérico y fosfatos de adenosina.
- 4) Cambios del metabolismo celular tales como aumento de la mioglobina (en los músculos) y aumento de las enzimas glicolíticas, estimulación de la glicólisis anaeróbica y aumentada actividad de las enzimas oxidativas.

El presente estudio fue planificado para establecer valores hematológicos y referencias sobre el transporte de oxígeno en niños menores pero residentes permanentes en zonas de altura, aunque en niveles diferentes pero mayores de los 3.000 m. de altura. Estos datos pueden ser valiosos para establecer las compensaciones de la hipoxia hipobárica en niños y relacionar esta hipoxia como causa del crecimiento disminuído que se observa en los niños que viven en la altura.

METODOLOGIA.—

43 niños ascendencia indígena, comprendidos entre los 2 a 7 años de edad fueron examinados mediante parámetros de crecimiento, salud, estado nutricional, datos hematológicos y transporte de O₂. Fueron considerados dos niveles de altura, 3.600 m. en Miraflores, barrio de la ciudad de La Paz y 4.050 m. en El Alto de La Paz. Cinco de estos niños no reunieron los criterios de crecimiento adecuado a la altura, ya que no llegaban a tener el 10% de los valores tanto en altura como en peso establecidos por Haas, 1970. Igualmente 7 niños también fueron excluidos por no tener tasas de hemoglobina y hematocritos de acuerdo a los standars que fueron fijados para la altura por la FAO/OMS (FAO/OMS, 1970).

TABLA I

GRUPO I				GRUPO II			
N = 17				N = 17			
ALTITUD = 3.600 m.				ALTITUD = 4.050 m.			
DISTRIBUCION POR SEXO = 47% 53%				DISTRIBUCION POR SEXO = 41% 59%			
<u>DISTRIBUCION POR EDAD</u>				<u>DISTRIBUCION POR EDAD</u>			
13 - 24	MESES	2		0			
25 - 36	"	3		0			
37 - 48	"	8		0			
49 - 60	"	2		0			
61 - 72	"	2		0			
73 - 84	"	0		0			

Tabla 1.— Distribución de los niños por grupos según edad y sexo.

La I muestra la distribución de los niños por edad, sexo y la altitud. Como estos niños fueron tomados para pesquisa de salud, crecimiento y datos hematológicos corrientes, deberán ser considerados como representando "niños sanos" que viven a un determinado nivel de altura. Los procedimientos de selección son resumidos en la tabla II. La edad se tomó de los registros hospitalarios; la talla de pié y el peso en niños sin ropa fueron tomados mediante las técnicas standard. Los datos antropométricos fueron tomados por una cinta métrica corriente, calibrador de pliegue cutáneo. Las muestras sanguíneas se obtuvieron por venopunción mediante equipo de vacutainer en tanto que las muestras de sangre arterial para gases se tomaron con técnica anaeróbica de la arteria femoral. Todas las muestras fueron inmediatamente refrigeradas a 2° C. y analizadas dentro de las 5 horas siguientes a la toma de la muestra.

TABLA II

Tabla 2.— Parámetros utilizados en la selección de los niños.

-
- 1.— **ANTROPOMETRIA:*** a.— Edad
 b.— Estatura
 c.— Peso corporal
 d.— Circunferencia craneal
 e.— Circunferencia del antebrazo
 f.— Pliegues cutáneos:
 — Triceps
 — Subescapular
 — Bi—ilíaco
 — Parte media de la pantorrilla.
- 2.— **EXAMEN FISICO**
- 3.— **HEMATOLOGIA (en ayunas):**** a.— Recuento glóbulos rojos y blancos
 b.— Concentración de hemoglobina
 c.— Hematocrito
 d.— Albúmina sérica
 e.— Proteínas séricas
 f.— Recuento diferencial.
-

* Medidas antropométricas que derivan del trabajo de J. Haas en la sierra peruana, niños incluidos en el 10% de la media para talla/edad y peso/edad.

** Las medidas hematológicas corresponden al trabajo FAO/OMS de 1970 para Latino América.

El recuento de eritrocitos se lo hizo mediante técnica electrónica (contador de células hemáticas); las otras células fueron analizadas por medio de las técnicas standard de microscopía corriente. La hemoglobina, la albúmina sérica y las proteínas séricas fueron estimadas mediante procedimiento colorimétrico. Se usaron diariamente soluciones de control para asegurar la calidad adecuada. La medida de

los gases en sangre se hizo mediante un analizador IL Meter y los niveles de 2,3DPG se determinaron en muestras congeladas desproteinizadas usando el método de Keit. El análisis estadístico para comparar los datos agrupados mediante el test de "T", realizado en una calculadora Wang programable.

RESULTADOS.—

La tabla III muestra los esperados valores más altos de eritrocitos, la hemoglobina y hematocrito, en el grupo de los que viven a mayor altura (grupo II). La comparación de las medias y desviaciones muestra que estos son significativamente más bajos que los correspondientes a adultos viviendo ya sea en La Paz o en Nuñoa, en tanto que comparados con los valores de niños que viven en zonas bajas son más altos. Estos hallazgos están de acuerdo con los numerosos datos hematológicos recolectados por Garroato (Garroato, 1970) en las zonas altas del Perú en grupo de niños mayores. Los cambios relacionados con la edad son generalmente semejantes con los observados en niños que viven en zonas bajas, aunque los valores son aproximadamente 10 a 14% más altos; se acepta que esta medida tendría que ser representativa del estímulo de la eritropoyetina para la producción de eritrocitos y como respuesta a la disponibilidad de O₂ en el sitio de síntesis de la hormona en el aparato yuxtaglomerular (Adamson, 1975).

TABLA III

	GRUPO I (3600w)	II (4.50 w)	ADULTOS	
			LA PAZ (3600w)	NIÑOS (4.000)
GLOBULOS ROJOS	4.55 ± 0.45	4.63 ± 0.26	5.40 ± 0.23	5.63 ± 0.57
HEMOGLOBINA (gs/dl)	14.3 ± 1.2	15.2 ± 1.1	16.5 ± 1.0	17.5 ± 4.5
HEMATOCRITO (%)	43.3 ± 3.0	45.1 ± 3.0	51.0 ± 2.0	51.4 ± 4.0
META - HEMOGLOBINA (%)	2.02 ± 0.89	1.43 ± 0.52	----	----
RETICULOCITOS (% de cel)	1.40 ± 0.56	1.52 ± 0.53	0.8 ± 0.2	0.8 ± 0.3
MCHC (gs/dl células)	33.1 ± 2.8	33.7 ± 1.2	32.4 ± 1.9	33.9 ± 1.5
NUMERO DE PACIENTES	17	17	72.000	37
EDAD MEDIA	45 MESES	61 MESES		32 AÑOS
ALBUMINA SERICA (gs/dl)	4.08 ± 0.44			
PROTEINAS SERICAS (gs/dl)	7.87 ± 0.75			

Tabla 3.— Resultados hematológicos.

	GRUPO I	GRUPO II
GLOBULOS ROJOS	4.60 ± 0.50	4.60 ± 0.27
Hb * (gs/dl)	14.5 ± 0.9	15.5 ± 1.0
Hct (%)	43.3 ± 2.7	45.5 ± 3.2
MCHC	33.4 ± 1.7	34.1 ± 1.0
NUMERO	12	12
EDAD	50 MESES	54 MESES
RANGO DE EDAD	37 - 72 MESES	37 - 72 MESES

Tabla 4.— Subgrupo Hematológico (grupos Ia y IIb, en la tabla: grupos I y II)

En la tabla IV se corrigen las diferencias relacionadas con la edad de los grupos, fueron éstos divididos en otros dos grupos con casi idénticas edades promedio. Diferencias significativas en la hemoglo-

bina fueron puestas en evidencia, reflejan mayor diferencia en la capacidad de transporte de O₂ por unidad de sangre. Este mismo efecto de niveles disminuidos de la tensión de O₂ en la hemoglobina se observa en adultos e indican que la cantidad de hemoglobina responde al O₂ disponible y funciona de acuerdo con modificadores de la curva de disociación de la Hb—O₂ para determinar la cantidad de O₂ que se hace disponible para los tejidos periféricos y los órganos que lo necesitan. La figura I muestra cómo funciona el metabolismo intra-eritrocitario para alterar la afinidad de la hemoglobina para el O₂ y así desviar la curva a la derecha o la izquierda. Los mayores efectores son el pCO₂, pH, 2, 3 difosfoglicerato y fosfatos de adenosina.

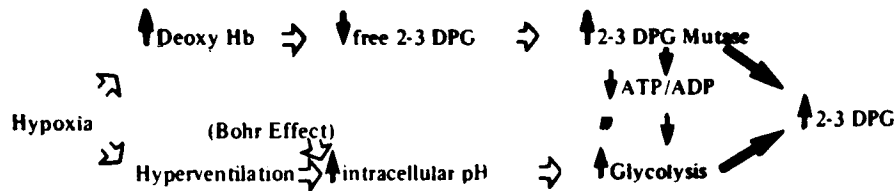


Figura 1

El ATP es el más efectivo pero tiene una concentración apenas equivalente a la quinta parte del ácido, 2,3 difosfoglicerido. Mayores niveles de fosfatos inorgánicos en niños se cree contribuyen a la mayor disponibilidad de oxígeno (afinidad disminuida) y en consecuencia niveles más bajos de hemoglobina en niños que en adultos (Card, 1973). pH y 2,3 DPG pueden ser los más importantes modificadores de la afinidad en la altura actuando unos con otros a través de la regulación de las glicólisis de los eritrocitos. (Arnaud, 1975). El conocido efecto Bohr refleja los niveles de CO₂ y aumentando las concentraciones de protones dentro del eritrocito ocasiona una disminución (desvío a la derecha) en la afinidad de la hemoglobina para el O₂ mediante la ruptura de las sales de unión entre las cadenas alfa y beta (Kilmartin, 1975). Los efectos orgánicos se unen directamente a la hemoglobina estableciendo cuaternariamente la estructura de oxihemoglobina y ocasionando nuevamente una curva desviada a la derecha. Hay una mayor influencia del pH intra-eritrocitario con niveles altos de 2,3 DPG en las constantes de velocidad del intercambio de O₂ que a niveles bajos de 2,3 DPG; Lenfant, en 1973 demostró que los niveles de 2,3 DPG se elevan dentro de las primeras 8 horas de ascenso a la altura y estos niveles son probablemente regulados por el esquema que se ilustra en la figura I. Cuando el suministro de O₂ cae, la deoxy Hb se acumula y capta grandes cantidades de 2,3 DPG y protones. Una tasa de ventilación aumentada en la altura sirve para aumentar la carga de O₂ mientras que disminuye el nivel de pCO₂. Esto sirve para aumentar el pH intra-eritrocitario y disminuir los niveles de 2,3 DPG libre.

Estos dos efectos estimulan la glicólisis llevando a un aumento proporcionado en el ácido 2,3 DPG y nivel de P₅₀ en tanto que hay una relación inversa entre la concentración de hemoglobina y los niveles de 2,3 DPG (Arnaud, 1975). El examen de los datos sobre gases en sangre de la tabla V muestra una amplia caída en los niveles de P_{O₂} arterial en los niños del grupo II los que también tienen la más elevada concentración de Hb. Esta relación inversa se debe esperar cuando una disminución de la disponibilidad de O₂ estimula la eritropoyesis y

hay una síntesis más elevada de hemoglobina. No se observan diferencias entre la oxigenación arterial en los niños de La Paz (grupo I) y los adultos excepto que esta carga de O₂ ocurre en niños con una pronunciada hiperventilación tal como lo señala el pH y los datos PCO₂.

	I (n=17)	II (n=17)	ADULTOS NIVEL MAR (LIMA)	ADULTOS LA PAZ
PO ₂ ART. (mmHg)	59.3 ± 5.0	50.6 ± 2.3	96 ± 2	60.0
PCO ₂ ART. (mmHg)	24.9 ± 4.3	27.8 ± 1.8	40 ± 2	31.0
pH	7.47 ± 0.05	7.41 ± .02	7.41 ± .01	7.41
MET-Hb (%)	2.02 ± 0.8	1.43 ± .52	1 % ± .03	---
2,3DPG (UMOLES/ ML CEL.)	4.99 ± 0.62	4.46 ± .53	5.16 ± .14	6.13 ± .32

Tabla 5.— Gases en sangre arterial y efectos de la afinidad Hb—O₂.

A despecho de una elevación del pH, los niveles de 2,3 DPG están disminuidos en los niños comparados con lo que se observa en los adultos que viven a la misma altura. No podemos hacer especulaciones sobre las causas de estos hechos en el estado actual de nuestras observaciones, el pequeño grado de hiperventilación en el grupo II contribuye probablemente a la menor cantidad de carga de O₂ observada. La comparación de grupos experimentales muestra que la interrelación de pH y 2,3 DPG están de acuerdo con los conceptos sobre regulación que fueron descritos previamente. La modulación de la Hb—O₂ por protones CO₂ y fosfatos orgánicos actúa con la cantidad de hemoglobina y la disponibilidad de O₂ para asegurar la adecuada provisión de O₂ a los tejidos.

TABLA VI

Tabla 6.— Método de corrección utilizado para determinar la posición de la curva de disociación de la hemoglobina.

CONDICIONES STANDARD PARA P_aO₂:

pH=7.40
P_aCO₂=40 mmHg.
metHb=1%
2,3 DPG=5 micr. mol/ml. cel.

ECUACION DE ROBERT:

Log. de PO₂ (Corregida) = f1 (pH—7.40) + f2 (log. 5—log. (2,3DPG)) + f3 (log. 40—log. PCO₂)
PO₂ (Corr.) + 0,28 (1—% HbCO) = PO₂ final.

	GRUPO I (n=17)	IA (n=12)	II (n=17)	IIA (n=12)
PO ₂ (mm Hg) CORR	62.8 ± 7.7*	63.6 7.6 **	50.6 2.2 *	50.0 1.6 **
% DE SATURACION	90/6	91.0 3.0 ***	85.4 2.0 *	84.8 1.9 **

*, **, *** Diferencias significativas en los grupos de altitud en p>0.001

Con objeto de comparar más fácilmente los datos de la cantidad de O₂ todos los valores de gases en sangre y la afinidad de efectores fueron incorporados en una ecuación planteada por Robert (Robert, 1974) para convertir PaO₂ a condiciones standard. Se usaron monogramas para calcular la importancia relativa de los modificadores de la afinidad de captación. Estos valores corregidos de PO₂ y el grado de saturación de Hb arterial se ven en la tabla VI en el que diferencias altamente significativas existen entre los grupos. La corrección sobre el aumento de ventilación y los niveles de 2,3 DPG han servido para aumentar la diferencia entre los grupos principalmente mediante la elevación del nivel de pO₂ en el grupo I. Los datos correspondientes a los grupos y sus subgrupos son casi idénticos señalando que la altura es más importante que el factor edad en la determinación de los niveles de Hb y carga de O₂.

TABLA VII

Tabla 7.— Correlación de coeficientes lineares.

CONCENTRACION DE HEMOGLOBINA:		
	Grupo I	Grupo II
PO ₂	— .0121	— .2324
Saturación (%)	— .0478	— .3314
CONCENTRACION DE HEMOGLOBINA CORPUSCULAR MEDIA:		
	(MCHC)	
	Grupo I	Grupo II
PO ₂	— .0483	— .3911
Saturación (%)	— .0374	— .3399

Se calcularon las correlaciones lineales entre los gr. de Hb y niveles de O₂ y otra expresión de la concentración de Hb mediante la consideración de la masa de eritrocitos. Estos valores se ven en la tabla VI, mostrando relaciones negativas como se esperaba por los reportes señalados en adultos que viven en la altura (Torrance, 1970).

Esta relación es más fuerte en el grupo que vive a mayor altura señalando la más fuerte acción en el sistema biológico de respuesta, teniendo en cuenta que el transporte de O₂ es una función de la carga de O₂, la concentración de Hb la afinidad de Hb—O₂ y el gasto cardíaco se hace necesario definir tanto la anemia como la policitemia en su contexto fisiológico y medir todas estas variables para asegurar una apropiada evaluación del transporte de O₂. Las hemoglobinopatías caracterizadas por aumento de la afinidad de Hb O₂ se asocian a un aumento de concentración de Hb y una disminución de niveles de PO₂ arterial. Lo inverso es también válido. La disminución de la afinidad de Hb—O₂ es asociada con disminución de la concentración de hemoglobina y niveles elevados de O₂ arterial (Stamtoyannopulos, 1969).

Así pues la respuesta hemotológica a la hipoxia hipobárica en dos diferentes alturas pero superiores a los 3.000 mts. en niños menores se muestra similar a la observada en adultos. Sin embargo los valores absolutos hematológicos son más bajos que en los adultos aun-

que la oxigenación arterial sea similar. Todavía queda por decir si las otras dos partes de la cadena entera de utilización de O₂, principalmente la función pulmonar y la captación de O₂ y su utilización en los tejidos, están relacionados en una forma particular con el transporte de O₂ que una masa de eritrocitos más baja es adecuada para la demanda de los tejidos. Una vez que todo este sistema sea comprendido estaremos en condiciones de comprender exactamente cómo la hipoxia hipobárica es responsable de la limitación del crecimiento en las grandes alturas.

SUMMARY

34 healthy children in the middle of the important growth and development years, 2—7 years, were examined for effective oxygen transport and hematological parameters as a function of residing at either 3.600 m. or 4.000 m. Comparison of the two equal size groups showed a significant decrease in arterial PO₂ levels and Hb saturation for those living at 4.000 m. inspite of them having a moderate increase in circulating red cell mass and Hb over the group living at 3.600 m.

Measured PO₂ levels were corrected to a Std. curve to incorporate the affects of pH, FCO₂, met Hb, and 2,3 DPG on the Hb O₂ dissociation curve. The significant drop in PO₂=63 mm. at 3.600 m. to 51 mm.Hg. at 4.00 m. occurs near the steep portion of the oxygen Hb dissociation curve hence drastically effecting oxygen delivery to the tissues. No difference in the degree of reticulocytosis is evident. These values for hematology and oxygen should represent normal values for children as standard anthropometric plus clinical techniques were used as screening measures to insure health and growth.

REFERENCES

- 1.— ADAMSON, J. W. and FINCH, C. A.; *Ann Review Physiology* 36; 351 (1975).
- 2.— ARNAUD, J., VERGNES, H. and GUTIERREZ, N.; *Hematologia. Soc. Latm. Amer. Hemat.*; 22:73 (1976).
- 3.— CARD, CT, BRAIN, M. C., *New Eng. J. Med.* 288:388 (1973).
- 4.— CLEGG, E. J., and P. BAKER, *Human Biology* 42:486 (1970).
- 5.— FRISANCHO R., *Am. J. Phys. Anthro.* 32:279, Expert Committe on Nutrition 8th. Report FAO/OMS N° 477 Geneva 1971.
- 6.— GARRUTO, R. M., Chap. 13 *Man in the Andes* 32:279 (1970).
- 7.— HAAS J. D. *Altitude Variation and Infant Growth and development in Perú.* Ph. D. Thesis. Pemm. State Univ. 1973.
- 8.— KEITT, A. S., *J. Lab Clin. Med.* 77:470 (1971).
- 9.— KILMARTIN, J. V., *J. Biol. Chemistry* 248:7039 (1973).
- 10.— LENFANT, C. and K. SULLIVAIN; *N. Eng. J. Med.* 284:1298 (1971).
- 11.— MAZESS, R. *Physiol Anthrop. Oxford Univ. Press* (1973). *Pan Amer. Health Organiz. 1st yr. report, mortality m childhood, (1970=.*
- 12.— STAMATOYANNOPAULOS, et al, *Ann. Rev. Med.* 22:221 (1971).
- 13.— TORRANCE, J. et al, *Resp. Physiol* 11:1 (1970).