



UNIVERSIDAD PERUANA
CAYETANO HEREDIA
FACULTAD DE MEDICINA

TRABAJO DE INVESTIGACIÓN PARA OPTAR POR EL GRADO ACADÉMICO DE BACHILLER EN MEDICINA

TÍTULO:

“CORRELACIÓN ENTRE PARÁMETROS ESPIROMÉTRICOS Y
VALORES HEMATOLÓGICOS EN MUJERES NATIVAS DE ALTURA”

ALUMNO(S):

- DÁVILA CRUZ, Emily Allisson
- SANTIAGO MARIACA, Milagros Koralí

ASESOR(ES):

- ACCINELLI TANAKA, Roberto Alfonso
- LÓPEZ OROPEZA, Lidia Marianella

LIMA, 2017

CONTENIDO

1. Resumen.....	2
2. Summary.....	3
3. Introducción	4
4. Material y Métodos	6
5. Resultados.....	7
6. Discusión.....	8
7. Referencias bibliográficas.....	11
8. Tablas, gráficos y figuras.....	15

RESUMEN

Los habitantes de la altura desarrollan policitemia de manera compensatoria a la hipoxia hipobárica, de la misma manera que los pacientes con compromiso pulmonar severo residentes a nivel del mar.

Objetivo: Determinar la correlación entre los parámetros espirométricos y valores hematológicos en mujeres nativas residentes en la altura.

Materiales y métodos: Estudio descriptivo y transversal. Se realizó un análisis secundario de una base de datos sobre el estado de salud en mujeres que emplean cocinas a biomasa y que residen en la zona rural próxima a la ciudad de Ayacucho (2761 msnm). Se correlacionó la capacidad vital forzada (CVF), volumen espiratorio forzado (VEF₁) y VEF₁/CVF con los valores de hematocrito y hemoglobina, así como la edad.

Resultados: VEF₁/CVF guardó una relación inversa con el hematocrito (rs=-0.22, p=0.0329), manteniéndose cuando se consideró sólo a ≥ 50 años (rs=-0.22, p=0.0329). En aquellas ≥ 30 años esta relación inversa se mantuvo (rs=-0.30, p=0.0130), pero además se presentó también con la hemoglobina (rs=-0.28, p=0.0244). Con la edad disminuía VEF₁/CVF (rs=-0.3011, p=0.0032). No se encontró correlación entre la edad y los valores de hemoglobina y hematocrito.

Conclusión: Entre mujeres de la zona rural próxima a Ayacucho (2761 msnm) VEF₁/CVF se correlaciona negativamente con el hematocrito y con la edad. Una incipiente obstrucción al flujo aéreo de causa por determinar generaría una mayor hipoxemia con la consiguiente elevación del hematocrito.

Palabras claves: altura, mujeres, espirometría, hematocrito, hemoglobina, edad.

SUMMARY

High-altitude habitants develop polycythemia in a compensatory manner to hypobaric hypoxia, in the same way as patients with severe lung involvement living at sea level.

Objective: To determine the correlation between spirometric parameters and hematological values in high-altitude native women.

Materials and methods: Descriptive and cross-sectional study. A secondary analysis of a health status database about women who use biomass cooking stoves and who live in rural areas near the city of Ayacucho (2761 masl) was carried out. Forced vital capacity (FVC), Forced expiratory volume in 1 second (FEV₁), and FEV₁/FVC were correlated with hematocrit and hemoglobin values, also considering age.

Results: FEV₁ / FVC had an inverse relation with hematocrit (rs=-0.22, p=0.0329) and this same relation was also observed in women > 50 years (rs = -0.22, p = 0.0329). In those > 30 years this relationship occurs for both hemoglobin (rs = -0.28, p = 0.0244) and hematocrit (rs=-0.30, p = 0.0130). It was also found that as age increased, FEV₁/FVC decreased (rs= -0.3011, p = 0.0032), however, no correlation was found between age, hemoglobin and hematocrit values.

Conclusion: In high-altitude native women who live in proximity to the city of Ayacucho (2761 masl), there is a decrease FEV₁/FVC, which correlates negatively with the hematocrit and with age. An incipient obstruction to airflow of undetermined origin would cause greater hypoxemia with the consequent increase in hematocrit.

Key words: altitude, female, spirometry, hematocrit, hemoglobin, age.

INTRODUCCIÓN

En poblaciones andinas la eritrocitosis es la respuesta adaptativa del ser humano a la hipoxia hipobárica (1, 2). Entre montañeses andinos de Bolivia (3600 msnm) se encontró que éstos tenían una mayor concentración de hemoglobina en relación a los pobladores residentes a nivel del mar, con una concentración promedio de hemoglobina de 18,2 -19,0 mg/dl. (3,4). Sin embargo, en nativos del Himalaya (3250-4000 msnm) se encontraron valores medios de hemoglobina entre 14,4 y 17,0 mg/dl (5-8), muy por debajo de lo observado en los pobladores del Ande. Surge así la hipótesis de mecanismos alternativos de adaptación a la altura, los cuales serían diferentes entre pobladores de los Andes y del Himalaya (7), lo cual se ha confirmado por posteriores estudios genéticos (9).

En estudios realizados en el Perú, entre nativos de Puno (3800 msnm), Cerro de Pasco (4340 msnm) y Morococha (4500 msnm) se encontró, respecto a los controles de nivel del mar, un incremento del hematocrito que era mayor conforme aumentaba la altura. Los valores eran más elevados en varones que en mujeres, y se incrementaba conforme aumentaba la edad. Sin embargo, el hematocrito era mayor entre las mujeres menopáusicas y post-menopáusicas que en las pre-menopáusicas (10,11).

La función pulmonar en habitantes de altura no ha sido tan estudiada como los cambios hematológicos. Sin embargo, se ha observado que tanto en humanos como en ratas el pulmón junto con el corazón son los órganos más afectados por la hipoxia (12-14). Sharma y col. expusieron a 7 personas de manera progresiva desde 3450 msnm hasta 5350 msnm, observando que los parámetros espirométricos como capacidad vital forzada (CVF), volumen espiratorio en el primer segundo (VEF_1) y ventilación máxima voluntaria disminuían al cabo de 42 días (15). Parece existir una relación entre los parámetros de la función pulmonar con los niveles de hemoglobina, la misma que podría estar dada por la hipoxia. En un estudio

realizado en 77 sujetos provenientes de Huancavelica se encontró que existe una correlación negativa entre la función pulmonar (CVF, VEF₁, FEM) y los parámetros hematológicos (Hb, RBC, Hcto) (16) Asimismo, en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) el principal contribuyente a la hipoxemia es el desajuste de ventilación/perfusión (V/Q), que resulta de la limitación progresiva del flujo aéreo y destrucción enfisematosa del lecho capilar pulmonar (17). La hipoxia alveolar contribuye al desarrollo de hipertensión pulmonar en pacientes con EPOC, además, en respuesta a la hipoxia se activa el factor inducible por hipoxia-1, encargado de regular la homeostasis del oxígeno celular, que induce los genes del factor de crecimiento endotelial vascular y la eritropoyetina desarrollando policitemia (hematocrito > 55%) (17,18).

En estudios realizados a altura mayores de 4000 msnm se ha encontrado que personas expuestas en forma aguda a esta altura hiperventilaban más que los residentes propios del lugar (19), lo cual se debería a que los nativos de altura presentan una disminución de la actividad quimiorreceptora a la hipoxia. Esto guarda relación con los niveles bajos de ventilación observados en personas con cardiopatía congénita cianótica, lo que apoya que la hipoxia exagerada es la causa probable de hipoventilación (20). Asimismo, cuando el organismo se expone a hipoxia persistente con saturación de oxígeno menor de 80% o presión parcial de oxígeno menor de 50 mmHg se genera mayor producción de eritropoyetina (21) o disminución de la formación de su receptor soluble (22), y por lo tanto eritrocitosis, siendo en algunos casos excesiva (21, 23).

Hace casi 27 años, Carlos Monge afirmaba “existiría una sensibilidad a la hipoxia que determina los valores de hematocrito en pobladores del Ande” (24). Por lo que el objetivo de este trabajo es determinar la correlación que existe entre los parámetros espirométricos y los valores hematológicos en mujeres nativas de altura (2671 msnm).

MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó el análisis secundario de la base de datos del proyecto titulado “Estado de salud en personas que emplean cocinas mejoradas certificadas y cocinas tradicionales en Ayacucho”, a partir del cual se hizo este estudio transversal y descriptivo.

La población estuvo conformada por 180 mujeres nacidas y residentes en zonas rurales cercanas a la ciudad de Ayacucho (2761 msnm) y expuestas crónicamente a combustibles de biomasa. A todas ellas se les realizó toma de muestra para hemograma y sólo 123 tuvieron espirometrías. Dentro de los criterios de inclusión se consideró: toda mujer que presente resultados de espirometrías pre y post β 2-adrenérgicos, que presenten resultados de hemogramas completos, que al momento del estudio refirió no presentar comorbilidades, no se evaluó si se encontraba gestando o no. Finalmente no se consideraron 11 espirometrías por no cumplir con los criterios de aceptabilidad y repetibilidad de la prueba (25), quedando 112 pruebas, de las cuales sólo 94 presentaban evaluación posterior al uso del agonista β 2 adrenérgico. Para la espirometría cada participante sopló en un espirómetro portátil *Easyone* en por lo menos tres ocasiones eligiéndose la mejor prueba. Luego de 15 minutos de haber aplicado 4 inhalaciones de salbutamol (Ventolin®) se volvió a repetir la espirometría y se volvió a elegir la mejor de ellas. Para el hemograma se tomó muestras de sangre en ayunas por punción venosa. Para el peso y talla se empleó una báscula de plataforma portátil y un tallímetro, considerando una sola toma por un mismo operador.

Para el análisis estadístico se empleó el programa STATA versión 12. La normalidad se determinó usando la prueba de Kolmogorov-Smirnov. Se determinó la correlación entre los parámetros espirométricos y los valores de hematocrito y hemoglobina, además de la correlación en función de la edad, empleando el coeficiente de correlación de Pearson o Spearman de acuerdo a la distribución de normalidad. Se consideró un nivel de significancia

menor de 0.05.

El estudio fue revisado y aprobado por el Comité de Ética de la Universidad Peruana Cayetano Heredia con código 100616.

RESULTADOS

Las 112 mujeres estudiadas tenían una mediana de edad de 37 años (rango intercuartílico de 14-60 años). En la Tabla 1 se muestra la distribución de los parámetros espirométricos antes y después del uso de inhaladores β agonistas. La mediana de la hemoglobina fue de 15 mg/dl (rango intercuartílico de 13.55-16.45 g/dl) y para el hematocrito de 46.7% (rango intercuartílico de 42.6-50.8%).

Se halló una significativa correlación inversa entre la relación VEF1/CVF y el hematocrito (Gráfico 1). Al realizar un análisis por subgrupos de edad entre las mujeres de 30 a más años esta correlación inversa se mantenía pero se extendió además a la concentración de hemoglobina (Gráficos 2 y 3), mientras que en el subgrupo de mujeres menopáusicas, las de 50 a más años, no se observó ninguna correlación (Gráficos 4 y 5). También se encontró que la concentración de hemoglobina y hematocrito no se relacionaban con la edad (Gráficos 6 y 7). Finalmente se halló una correlación inversa entre VEF₁/ CVF y edad (Gráficos 8 y 9).

DISCUSIÓN

Se encontró entre las mujeres nativas y residentes a 2761 msnm que sus valores de hematocrito se incrementaban conforme disminuía la relación VEF_1/CVF . No se halló relación entre el hematocrito y la hemoglobina con la edad, pero sí de la VEF_1/CVF con ella. El nacer y vivir en la altura se relaciona con un aumento del tamaño de los pulmones, siendo más grandes a mayor altura. (26) Sin embargo, en nuestra serie se encontró que el porcentaje de VEF_1 , usando como patrón los valores del NAHES III (27), era menor al de la CVF, lo que indicaría la existencia de una mínima limitación al flujo aéreo. La disminución de la relación VEF_1/CVF reflejaría una incipiente alteración de tipo obstructivo, que en personas expuestas crónicamente a hipoxia hipobárica se traduciría en una menor saturación de oxígeno y en la activación de la producción de eritropoyetina, que llevaría a un incremento de los glóbulos rojos. Este aumento, que incluso podría llevar a la policitemia, se da como respuesta al factor inducible por hipoxia (HIF-1), cuya función es de ser un gran regulador de la homeostasis del oxígeno a nivel celular. Este factor, ante la situación de hipoxia, induce genes adaptativos como el de factor de crecimiento vascular endotelial y mayor producción de eritropoyetina lo que determina un incremento de eritrocitos (17,18).

Tarazona y col. encontraron a 3680 msnm en una población de 77 varones nativos de la ciudad de huancavelica, una correlación negativa independiente de la edad entre los parámetros espirométricos (CVF, VEF_1 , FEM) y los parámetros hematológicos (hemoglobina, hematocrito y glóbulos rojos) (16). En nuestro trabajo sólo se encontró una correlación negativa para la relación VEF_1/CVF y el hematocrito, sin embargo, a partir de 30 años se extiende para la hemoglobina. Es importante recordar que los hallazgos encontrados por Tarazona y col. fueron en población masculina a diferencia del nuestro estudio realizado en base a mujeres nativas por lo que se esperaría que los resultados varíen, así también el nivel

de altura influiría en el grado de correlación existente entre función respiratoria y parámetros hematológicos, pues a mayor altura (3680 msnm) la correlación se extiende a más parámetros espirométricos.

Se ha encontrado correlación del VEF_1/CVF con la edad. A nivel del mar se encuentra que al envejecer esta relación disminuye (28) lo que también ocurre en poblaciones de altura como la estudiada por nosotros. Se atribuye esto a factores ambientales que causan imperceptible daño anatómico acumulativo y al propio envejecimiento del ser humano. Necesitamos hacer más estudios para determinar si la contaminación intradomiciliaria por el empleo de cocinas tradicionales de biomasa, lo que en las zonas urbanas no se presenta, causa una inflexión más profunda. Sin embargo, no se midió los niveles de contaminantes al interior de las viviendas de estas mujeres por lo cual quedaría sólo en un planteamiento que necesitaría ser demostrado.

Se ha encontrado que por perder la estimulación ventilatoria de los estrógenos se incrementa el hematocrito en las mujeres menopáusicas residentes a 4,340 msnm en Cerro de Pasco (29). En la población estudiada por nosotros a los 2671 msnm no se halló este efecto, tal como sucede a nivel del mar.

Una de las principales limitaciones de nuestro estudio es que no se realizaron otras pruebas de mayor complejidad a las mujeres que estudiamos para ahondar cuál es la causa en la limitación mínima al flujo aéreo, como determinación de volúmenes y capacidades pulmonares incluyendo capacidad de difusión, tomografías espirales multicortes, estudios funcionales en ejercicio, que nos permitiría conocer mínimas variaciones broncopulmonares. Otra limitación sería, como ya se mencionó anteriormente, la falta de medidas de contaminantes al interior de sus viviendas, o si prácticas ancestrales que sabemos causan inflamación sistémica (chacchado de coca) fueran las causantes del compromiso pulmonar.

Al ser una población de sólo mujeres no podemos concluir nada sobre si lo mismo ocurre en los varones. Al haber estudiado sólo a residentes de 2671 msnm (Ayacucho) se desconoce si en condiciones de menor hipoxia hipobárica las asociaciones encontradas disminuyen y si en mayor hipoxia hipobárica aumentan como en el estudio de Tarazona (16).

En conclusión, se ha encontrado que mujeres de la zona rural próxima a la ciudad de Ayacucho, residentes a 2671 msnm, incrementan sus valores de hematocrito al disminuir la relación VEF1/CVF; no encontrando correlación entre el hematocrito y la edad. Una incipiente obstrucción al flujo aéreo de causa por determinar generaría una mayor hipoxemia con la consiguiente elevación del hematocrito.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Torrance, JC, Lenfant, C, Cruz, J, and Marticorena, E. Oxygen transport mechanisms in residents at high altitude. *Resp. Physiol.* 1971; 10:1-12.
2. Heath D, Williams DR. *Man at high altitude: The pathophysiology of acclimatization and adaptation.* 1° ed. The University of Michigan. Longman Publishing Group; 1977.
3. Arnaud J, Quilici JC, Gutierrez N, Beard J, Vergnes H. Methaemoglobin and erythrocyte reducing systems in high-altitude natives. *Ann. Hum. Biol.* 1979; 6,585-592.
4. Tufts D. Hemoglobin and work capacity in Bolivian males living at high altitude. [MSc Thesis], Cornell University.1982
5. Adams WH, Shrestha SM. Hemoglobin levels, vitamin B₁₂, and folate status in a Himalayan village. *Am. J. Clin. Nutr.* 1974; 27,217-219.
6. Adams WH, Strang LJ. Hemoglobin levels in persons of Tibetan ancestry living at high altitude. *Proc. SOC. Exp. Biol. Med.* 1975; 49:1036-1039.
7. Beall CM, Reichsman AB. Hemoglobin levels in a Himalayan high altitude population. *Am J Phys Anthropol.*1984; 63:301–306.
8. Nepal O, Pokharel BR, Khanal K, Mallik SL, Kapoor BK, Koju R. Relationship between arterial oxygen saturation and hematocrit, and effect of slow deep breathing on oxygen saturation in Himalayan high altitude populations. *Kathmandu Univ Med J (KUMJ).* 2012; 10(39):30-4.
9. Beall C. Andean, Tibetan, and Ethiopian patterns of adaptation to high-altitude hypoxia. *Integr Comp Biol.* 2006; 46(1):18-24.
10. León-Velarde F, Gamboa A, Chuquiza A, Esteba A, Rivera-Chira M, Monge C. Hematological parameters in high altitude residents living at 4355, 4660, and 5500 meters above sea level. *High Altitude Med Biol.* 2000; 1:97–104.

11. Gonzales GF, Tapia V. Hemoglobina, hematocrito y adaptación a la altura: su relación con los cambios hormonales y el periodo de residencia multigeneracional. *rev.fac.med* [Internet]. 2007 [cited 2017 Mar 01]; 15(1): 80-93. Disponible en: http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S012152562007000100010&lng=en.
12. León-Velarde F, Arregui A. Desadaptación a la vida en las grandes alturas. 1° ed. Lima. IFEA. 1994; 84:145-7.
13. Vyas-Somani AC, Aziz SM, Arcot SA, Gillespie MN, Olson JW, Lipke DW. Temporal alterations in basement membrane components in the pulmonary vasculature of the chronically hypoxic rat: impact of hypoxia and recovery. *Am J Med Sci*. 1996; 312(2):54-67.
14. Sulkowska M, Skrzydlewska E, Sobaniec-Lotowska M, Famulski W, Terlikowski S, Kańczuga-Koda L, Reszeć J, Daniszewska I. Effect of cyclophosphamide-induced generation reactive oxygen forms on ultrastructure of the liver and lung. *Bull. Vet. Inst. Pulawy*. 2002; 46, 239-246.
15. Sharma S, Brown B. Spirometry and respiratory muscle function during ascent to higher altitudes. *Lung*. 2007; 185(2):113-21.
16. Tarazona- Santos E, Lavine M, Pastor S, Fiori P, Pettener D. Hematological and pulmonary responses to high altitude in Quechuas: a multivariate approach. *Am J Phys Anthropol*. 2000; 111(2):165-76.
17. Kent BD, Mitchell PD, McNicholas WT. Hypoxemia in patients with COPD: cause, effects, and disease progression. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2011; 6:199-208.
18. Semenza GL. Regulation of oxygen homeostasis by hypoxia-inducible factor 1. *Physiology (Bethesda)*. 2009; 24:97–106.

19. Chiodi H. Respiratory adaptations to chronic high altitude hypoxia. *J. Appl Physiol.* 1957; 10(1):81-7
20. Lahiri S. Alveolar gas pressures in man with life-time hypoxia. *Respir Physiol.* 1968 ; 4(3):373-86.
21. Bustamante A, Valenzuela A. Estudio preliminar para determinar valores referenciales de saturación de oxígeno medidos por oximetría de pulso en personas mayores de 18 años, sin patología cardiorrespiratoria, residentes en la ciudad de Quito (altitud 2850 metros sobre el nivel del mar). [Tesis]. Pontificia Universidad Católica del Ecuador Facultad de Medicina, 2015.
22. Villafuerte FC, Macarlupú JL, Anza-Ramírez C, Corrales-Melgar D, Vizcardo-Galindo G, Corante N, León-Velarde F. Decreased plasma soluble erythropoietin receptor in high-altitude excessive erythrocytosis and Chronic Mountain Sickness. *J Appl Physiol.* 2014; 1;117(11):1356-62.
23. Bernal M, Cruz S. Interacción fisiológica de la hormona eritropoyetina, relacionada con el ejercicio físico en altitud moderada y alta. *Revista Investig. Salud Univ. Boyacá.* 2014; 1(1): 73 – 96.
24. Winslow RM, Chapman KW, Monge CC. Ventilation and the control of erythropoiesis in high-altitude natives of Chile and Nepal. *Am J Hum Biol;* 1990. 2: 653–662.
25. García-Río F, Calle M, Burgos F, Casan P, Del Campo F, Galdiz J, Giner J, González-Mangado N, Ortega F, Puente L. Espirometría. Normativa SEPAR. *Arch Bronconeumol.* 2013; 49(9):388–401.
26. Xi H, Chen Z, Li W, Wen Y, Zhang H, Xiao Y et al. Chest circumference and sitting height among children and adolescents from Lhasa, tibet compared to other high

- altitude populations. Am J Hum Biol. 2016; 28(2):197-202.
27. Beeckman L. Guía de NIOSH sobre entrenamiento en espirometría. Departamento de Salud Y Servicios Humanos, Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades, Instituto Nacional para la Seguridad y Salud Ocupacional, DHHS (NIOSH) Publicación Núm. 2004-154cSP, 2003;1-257.
28. Bazurto M, Durán M, Sáenz O. Consideraciones sobre fisiología pulmonar. Artículo de fisiología. Vol. 16 N°1. Disponible en: www.scielo.org.co/pdf/rcneum/v16n1/v16n1a11.pdf
29. Gonzales G, Tapia V. Hemoglobina, hematocrito y adaptación a la altura: su relación con los cambios hormonales y el periodo de residencia multigeneracional. Rev Fac med.2007; 15(1): 80-93. Disponible en: http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S012152562007000100010&lng=en.

TABLAS, GRÁFICOS Y FIGURAS

Tabla 1. Distribución de parámetros espirométricos

	Pre inhaladores β agonistas			Post inhaladores β agonistas		
	CVF	VEF1	VEF1/CVF	CVF	VEF1	VEF1/CVF
Media	113.6	106.2	78.1	115.6	106.2	78.1
DS	19.2	16.1	9.1	19.2	16.1	9.1

Gráfico 1. Correlación entre la relación VEF1/CVF post inhalador y el hematocrito en mujeres residentes en altura

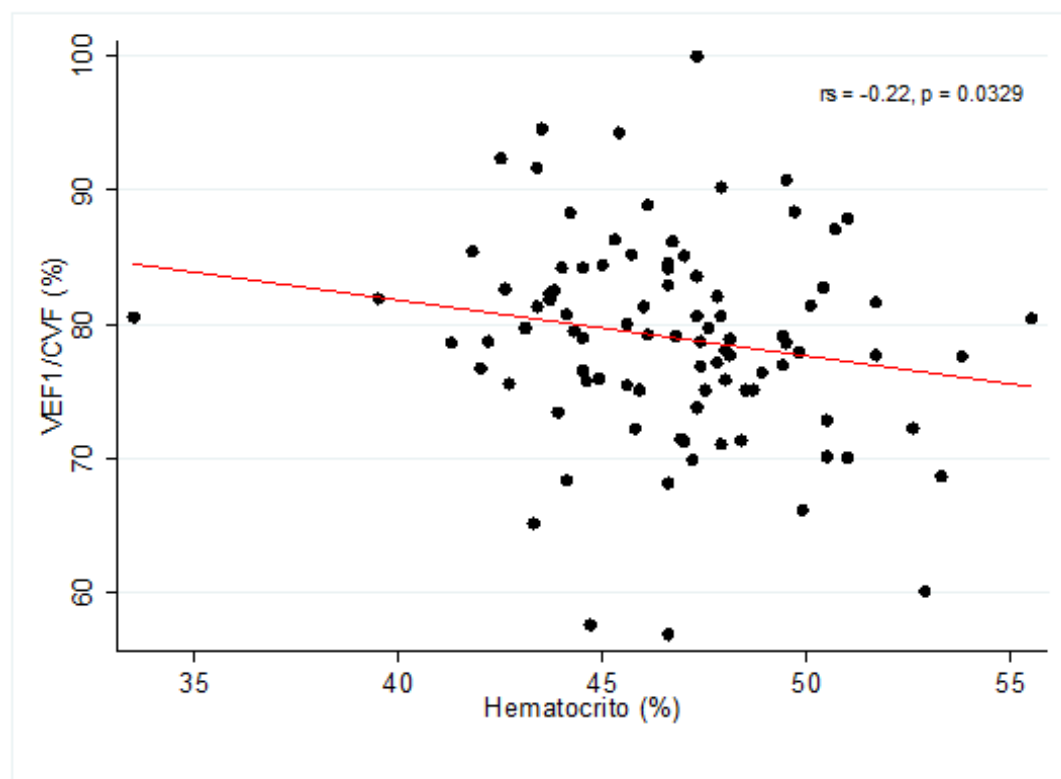


Gráfico 2. Correlación entre la relación VEF1/CVF post inhalador y la hemoglobina en mujeres ≥ 30 años residentes en altura

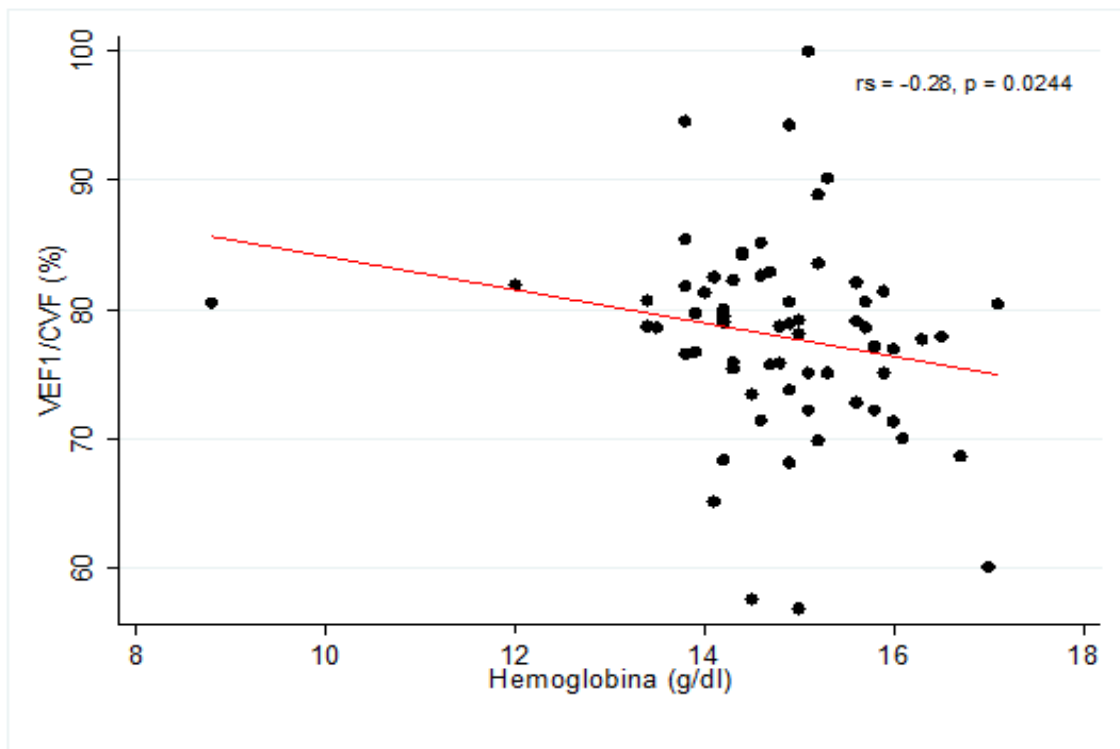


Gráfico 3. Correlación entre el hematocrito y la relación VEF1/CVF post inhalador en

mujeres ≥ 30 años residente en altura

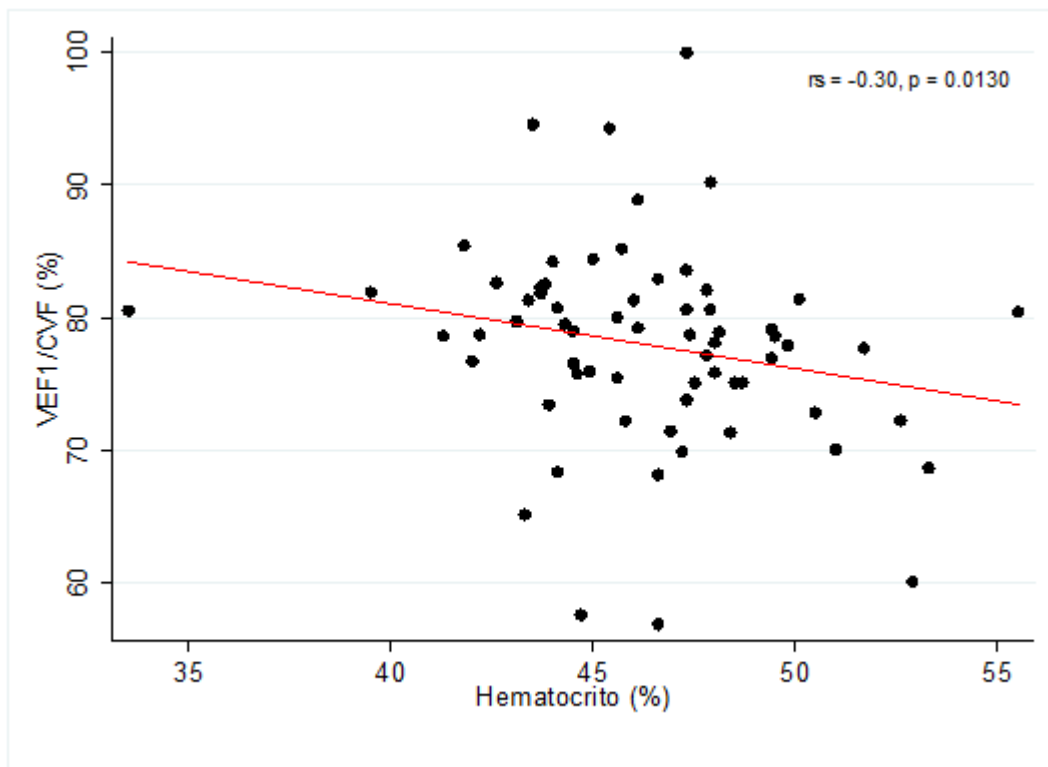


Gráfico 4. Correlación entre la hemoglobina y la relación VEF1/CVF post inhalador en mujeres ≥ 50 años residentes en altura

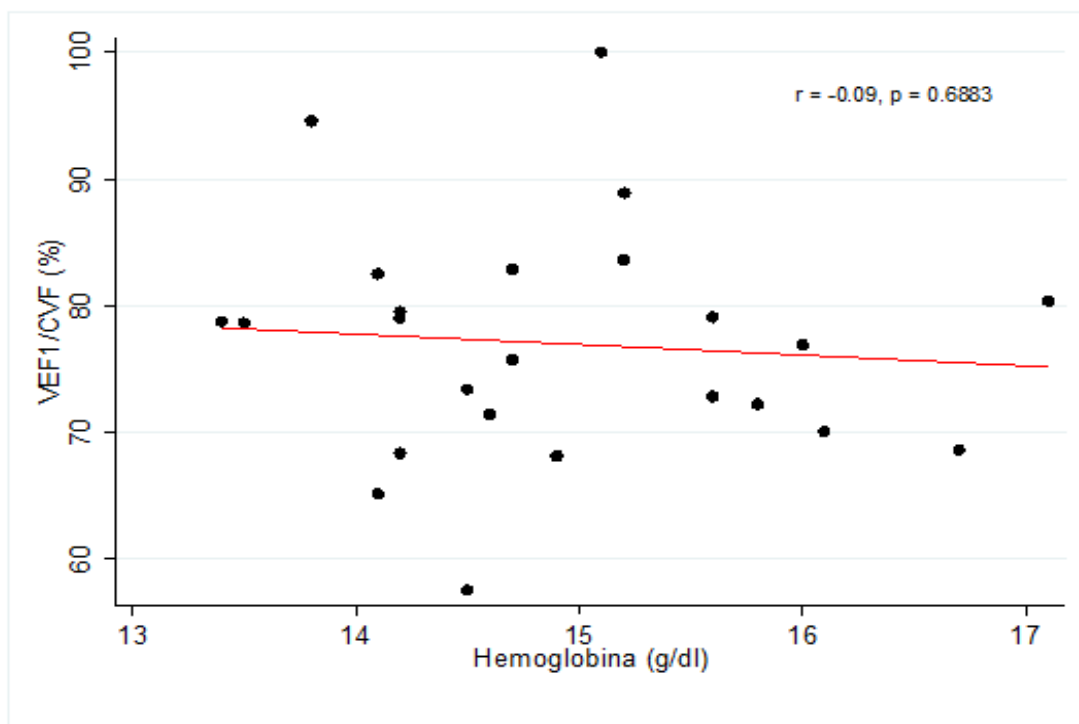


Gráfico 5. Correlación entre el hematocrito y la relación VEF1/CVF post inhalador en mujeres ≥ 50 años residentes en altura

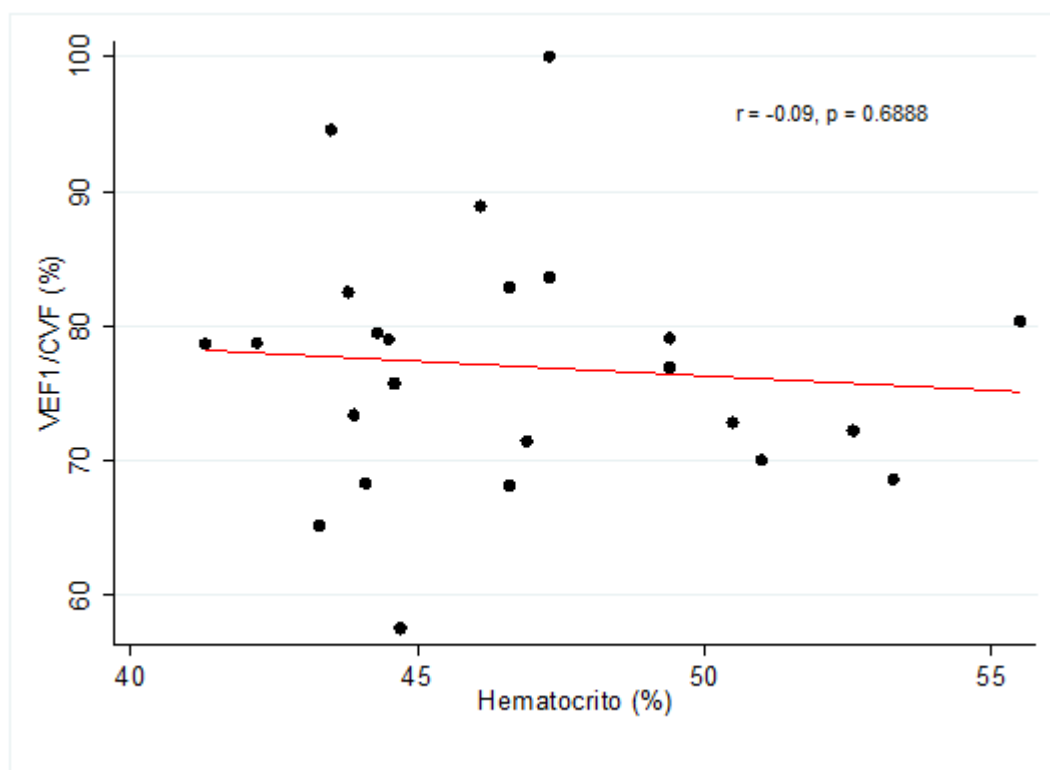


Gráfico 6. Correlación entre la edad y la hemoglobina en mujeres mayores de 50 años residentes en altura

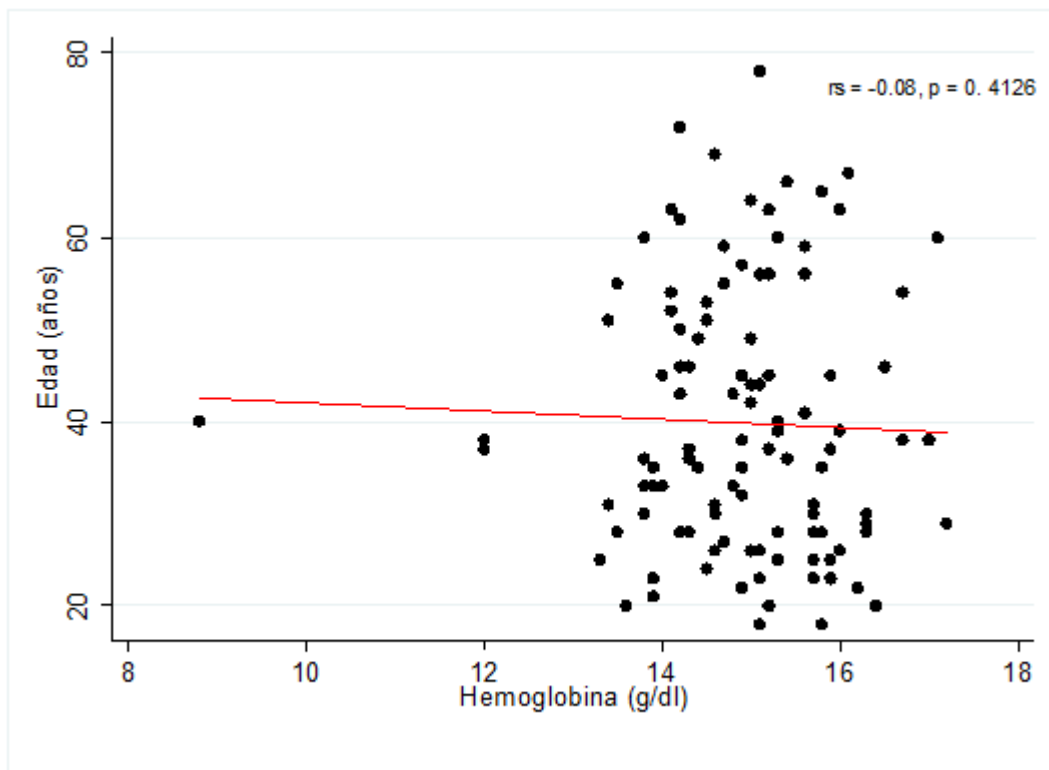


Gráfico 7. Correlación entre la edad y el hematocrito en mujeres mayores de 50 años residentes en altura

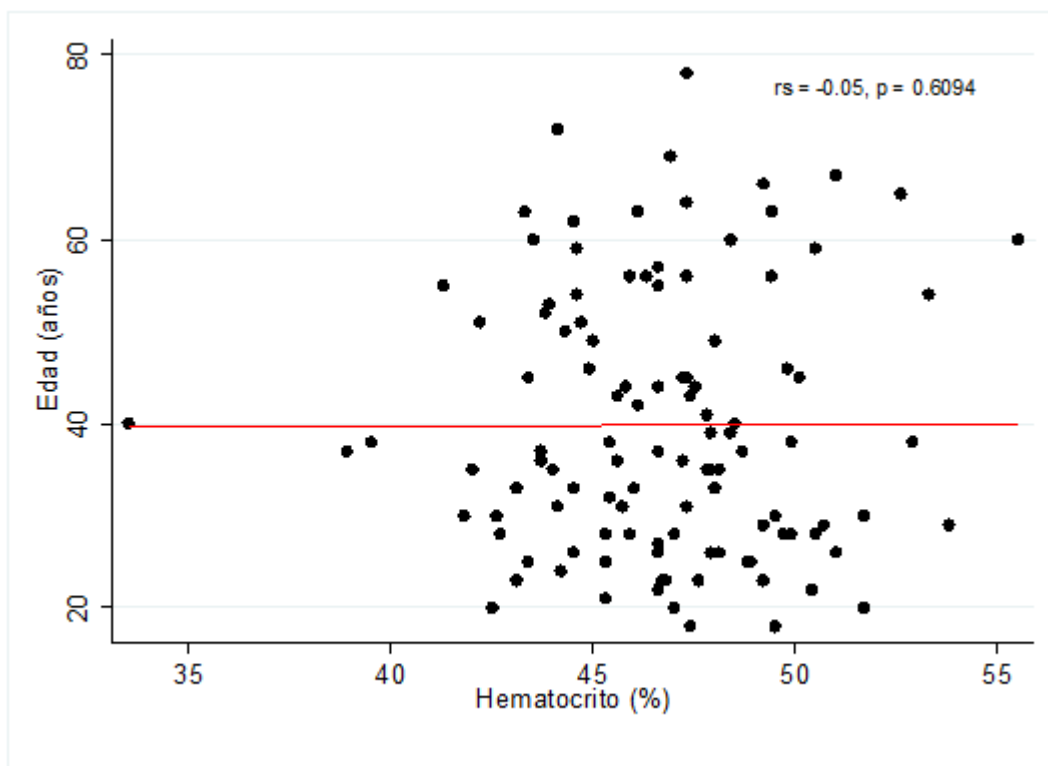


Gráfico 8. Diferencias entre VEF1/CVF antes del uso de β adrenérgicos y edad en mujeres residentes en altura

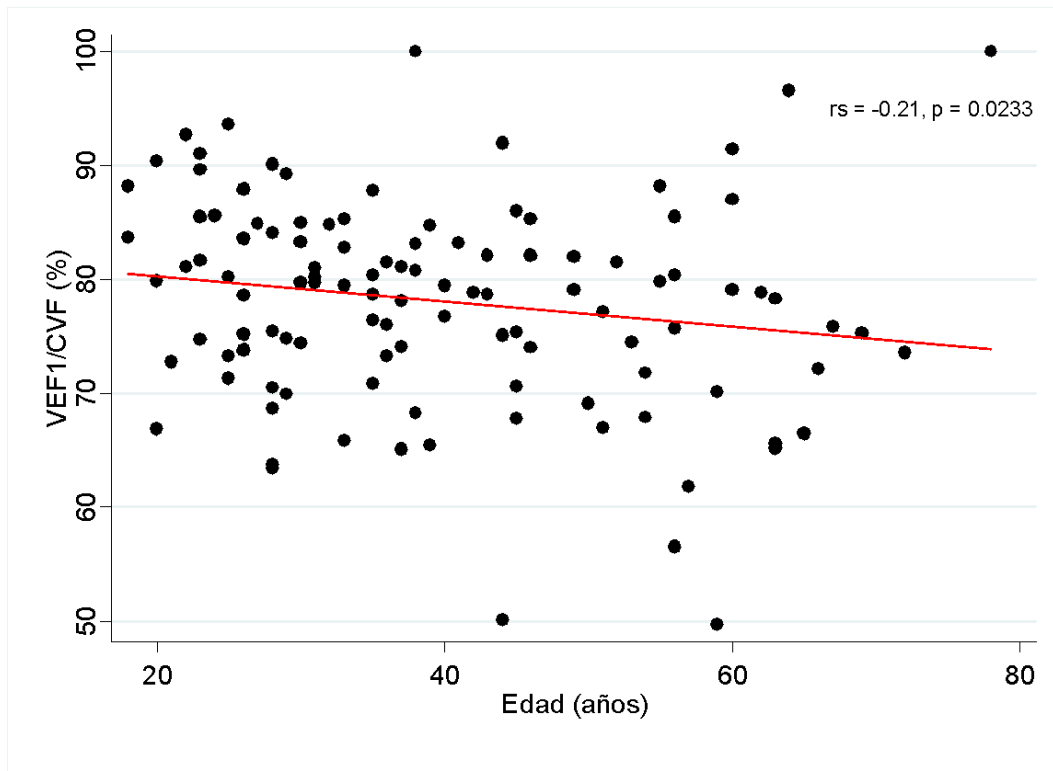


Gráfico 9. Diferencias entre VEF1/CVF después del uso de β adrenérgicos y edad en mujeres

