



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

---

---

**FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO**

**INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES RESPIRATORIAS  
ISMAEL COSÍO VILLEGAS**

**“DESCRIPCIÓN DE LA CAPACIDAD DE DIFUSIÓN  
PULMONAR DE ÓXIDO NITRICO Y MONÓXIDO DE  
CARBONO EN NIÑOS”**

**TESIS**

**QUE PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALIDAD EN  
NEUMOLOGÍA PEDIÁTRICA**

**PRESENTA**

**Dra. Ada Nelly De Los Santos Martínez**

**TUTOR Y ASESOR:  
DRA. LAURA GRACIELA GOCHICOA RANGEL**

**CO-TUTOR  
DR. EGDAR ALEJANDRO REYES GARCÍA**

**CIUDAD DE MÉXICO**

**OCTUBRE 2018**





Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

## **AUTORIZACIONES**

**Dr. Juan Carlos Vázquez García**  
**Dirección de Enseñanza**  
**Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias “Ismael Cosío Villegas”.**

**Dra. Margarita Fernández Vega**  
**Subdirectora de Enseñanza**  
**Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias “Ismael Cosío Villegas”.**

**Dra. María del Carmen Cano Salas**  
**Jefe del Departamento de Formación de Posgrado**  
**Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias “Ismael Cosío Villegas”.**

**Dr. Alejandro Alejandro García**  
**Jefe del Departamento de Neumología Pediátrica**  
**Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias “Ismael Cosío Villegas”.**



**Dra. Laura Graciela Gochicoa Rangel.**  
**Jefe del Departamento de Fisiología Respiratoria**  
**Tutora Principal**  
**Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias “Ismael Cosío Villegas”.**

## **AGRADECIMIENTOS**

### **A Dios**

-Yo sé muy bien los planes que tengo para ti- afirma el Señor, planes de bienestar y no de calamidad, a fin de darte un futuro y una esperanza. Jeremías 29:11. Gracias por enseñarme tus promesas a través de tu palabra.

**Mis padres:** Martha y Ángel, su apoyo incondicional, su amor y su entrega, ha sido el pilar de los que hoy soy, porque no era posible. Los amos. A mi hermano Moisés, un afán siempre de ser buen ejemplo para ti, gracias tu incondicional apoyo, por acompañarme, aunque sea tan lejos. Te amo.

**A México,** por acogerme, su cultura, la experiencia de vivir en otra casa, gracias.

**Al servicio de Neumología pediátrica del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias,** lejos de casa y de mi tierra, pero a gusto, los maestros doctores: Alejandro Alejandre, Roberto Velázquez, Margarita Salcedo, Rosangela Del Razo, Claudia Garrido, Pablo Cortés, Ignacio Calderón. Anahí Villa, Nancy Castillo, maestra liz. Enfermería: María Cristina, Mimi, Fadua, José, Faby, Lietza, Arely, Tania, Carmen, Carmencita, Elvira,  
A mis compañeros y amigos, en especial a Johnny Morales y Fidel Partida. espero que la amistad prevalezca a pesar de las fronteras. A Heidi, gracias por aguantarme, además de mi compañera mi paisana.

**Servicio de Fisiología Respiratoria** del Instituto, doctora Laura Gochicoa, Alejandro Reyes, Irma Lechuga, Willmer Madrid, Carolina Parea, Carlos Valderrabano, este proyecto no se hubiese llevado a cabo.

## **DEDICATORIA**

A mi país, a los niños que son inspiración de nuestro intento de perfección para la formación de adultos que puedan llevar una vida normal, son ellos que nos motivan a buscar en otras fronteras para brindarle un servicio con mayor calidad.



## Tabla de contenido

<b>RESUMEN</b> .....	<b>7</b>
<b>ANTECEDENTES</b> .....	<b>8</b>
<b>PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA</b> .....	<b>21</b>
<b>JUSTIFICACION</b> .....	<b>21</b>
<b>OBJETIVOS</b> .....	<b>22</b>
<b>HIPÓTESIS</b> .....	<b>22</b>
<b>METODOS</b> .....	<b>22</b>
Diseño del estudio: .....	22
Población de Estudio: niños mexicanos sin patologías pulmonares que se encuentren en las edades de 5 a 25 años de edad. ....	22
Criterios de selección .....	22
Descripción general del estudio.....	22
<b>ANALISIS</b> .....	<b>26</b>
<b>RESULTADOS</b> .....	<b>27</b>
<b>DISCUSIÓN</b> .....	<b>36</b>
<b>CONCLUSIÓN</b> .....	<b>38</b>
<b>REFERENCIA BIBLIOGRAFICA</b> .....	<b>39</b>
<b>ANEXOS</b> .....	<b>41</b>

## RESUMEN

La capacidad total de difusión pulmonar está determinada por la suma de un sistema de resistencias en serie: la conductancia de membrana alveolo-capilar ( $D_m$ ) y la conductancia sanguínea ó volumen capilar pulmonar ( $V_c$ ). La difusión pulmonar de monóxido de carbono ( $DL_C$ ) es la prueba clásica de intercambio gaseoso mientras que la difusión pulmonar de óxido nítrico ( $DL_{NO}$ ) nos permite evaluar mejor el componente de membrana. Ambas pruebas se pueden realizar de forma simultánea en una maniobra de una sola respiración y apnea de 10 segundos.

El objetivo del estudio fue describir la  $DL_{NO}/DL_{CO}$  en niños y adolescentes sanos que residen a moderada altitud e informar cuales son las principales variables que determinan la  $DL_{NO}$ .

Métodos: Estudio de investigación clínica, transversal. La población de estudio fueron sujetos de 5 a 25 años, identificados como sanos por un cuestionario de salud. Se les realizaron mediciones antropométricas, así como de mecánica respiratoria y medición de la capacidad de difusión pulmonar de  $DL_{NO}$  y  $DL_{CO}$  por técnica de una sola respiración.

Resultados: Se evaluaron 146 sujetos de 5 a 25 años de edad. Se observó que tanto la  $DL_{NO}$  como la  $DL_{CO}$  incrementan con la edad y la talla al igual que el volumen capilar y la difusión de membrana ( $D_m$ ) siendo mayores estos valores en hombres que en mujeres. Comparado con los valores de referencia descritos previamente en caucásicos, los niños y adolescentes mexicanos tienen un mayor volumen capilar pero un menor componente de membrana ( $D_m$ ). La mediana de  $DL_{NO}$  fue de 88.2 ml/min/mmHg (p25-75, 74.7-109.8), y parece tener un crecimiento igual a los reportados en caucásicos hasta los 15 años de edad, a partir de esta edad se observa un crecimiento mayor que los reportados en individuos de raza blanca. La  $DL_{NO}/DL_{CO}$  fue 3.01, (p25-75, 2.8-3.3).

Conclusión: La  $DL_{NO}$  y  $DL_{CO}$  incrementan con la edad siendo mayor en hombres que en mujeres. El crecimiento de la  $DL_{NO}$  parece ser igual que la reportada por otros autores hasta los 15 años de edad, siendo menor en nuestra población a partir de ese momento.

## INTRODUCCIÓN

Las pruebas de función pulmonar son realizadas con diferentes propósitos. Desde el punto de vista práctico se puede clasificar: en prueba de mecánica respiratoria, prueba de intercambio gaseoso, pruebas de ejercicio, y prueba de control de la respiración. La difusión de monóxido de carbono (DLco en sus siglas en inglés), es una prueba que evalúa el intercambio de gases a través de la transferencia de oxígeno, el gas alveolar hasta la unión de la hemoglobina contenido en el glóbulo rojo. Para tal fin, el oxígeno debe cruzar la pared alveolar, pared capilar, el plasma y la membrana del eritrocito y finalmente unirse a la hemoglobina. La cantidad de oxígeno que puede ser transferido del gas alveolar hasta la unión de la hemoglobina está determinado por tres factores principales: el área de la membrana alveolo capilar; el grosor de la misma y el gradiente de presión de oxígeno entre el gas alveolar y la sangre venosa. <sup>1</sup> Figura 1.

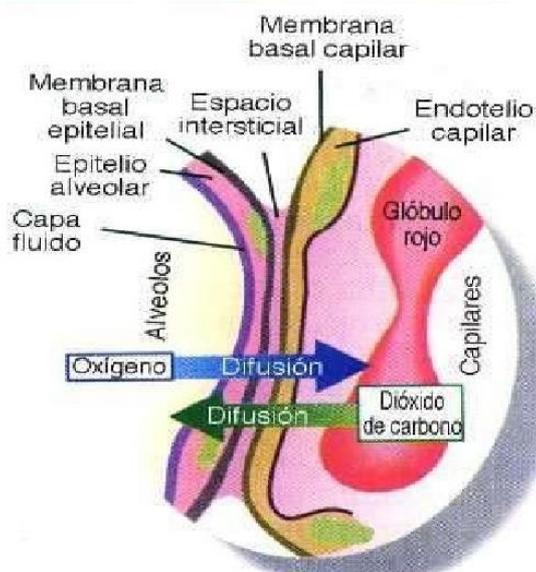


Figura 1. Componentes del intercambio gaseoso.

Existen varias técnicas de medición, pero la más común por su disponibilidad, facilidad y mayor estandarización, es la técnica de una sola respiración (DLco). Durante la medición de DLco se agrega un gas inerte helio (He), metano (CH<sub>3</sub>) o neón (Ne), que sirven para medir los volúmenes pulmonares (TLC, y RV, volumen residual). <sup>2</sup> A pesar que la DLco es una prueba usada con frecuencia existe otro estudio complementario que evalúa también el intercambio gaseoso

1. Vargas-Domínguez C, Gochicoa-Rangel L, Velázquez-Uncal M, Mejía-Alfaro R, Vázquez-García JC, Pérez-Padilla R, et al. Pruebas de función respiratoria, ¿cuál y a quién? Rev del Inst Nac Enfermedades Respir. 2011;70(2):101-17. <sup>1</sup>  
2. Vázquez-garcía JC, Gochicoa-rangel L, Río-hidalgo RF Del, Cid-juárez S, Silva-cerón M, Miguel-reyes JL, et al. con técnica de una sola respiración ( DL , COsb ). Recomendaciones y procedimiento. 2016;75(2):161-72.

como es la difusión de óxido nítrico (DLNO). La absorción de las moléculas de óxido nítrico (NO) difiere del DLco en que la unión del NO con la hemoglobina es más rápida (aproximadamente de 15000 veces que la unión del CO a la hemoglobina. La principal barrera a CO absorbido es dentro del glóbulo rojo (-70-80%), y -25% de resistencia a la difusión restante del CO se encuentra en la membrana alveolo-capilar; a diferencia de la -60% de la resistencia para NO dentro de la membrana alveolo-capilar, mientras -40 se encuentra dentro del glóbulo rojo. Por lo tanto, la DLNO, es mejor representante de la difusión de la membrana alveolo capilar que la DLco. <sup>3</sup> Figura 2.

Otras ventajas de la DLNO sobre la DLco que se pueden citar es que la primera no necesita corrección de hemoglobina (Hb), ya que la DLNO ya que no se ve afectada por la está, por la carboxihemoglobina, la presión de oxígeno y la fracción inspirada de oxígeno (FIO2). <sup>4</sup>

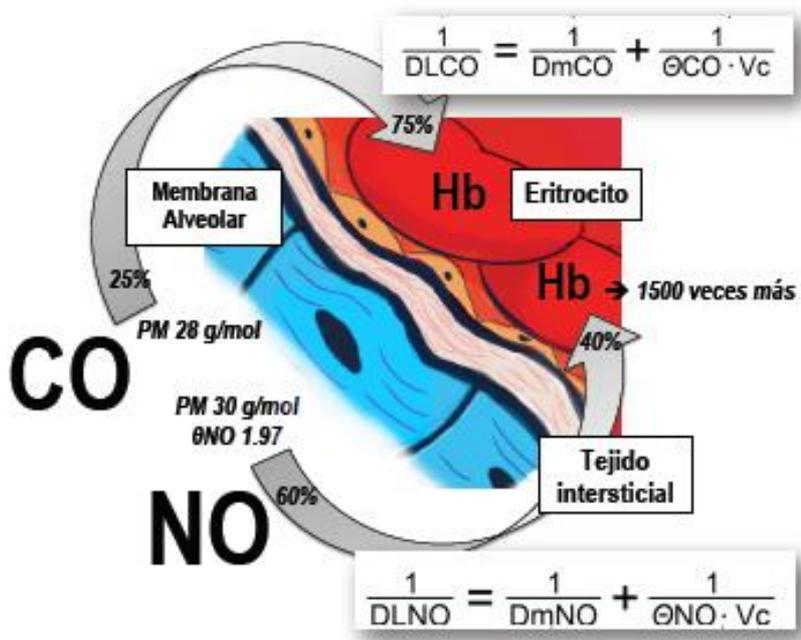


Figura 2. Distribución de la resistencias de la difusión del NO/CO.

La DLNO no es nueva, es una prueba que se está realizando desde el siglo pasado con importante aporte tanto en el diagnóstico y seguimiento de enfermedades pulmonares, sin embargo, los valores reportados en niños son

3. Zavorsky GS, van der Lee I. Can the measurement of pulmonary diffusing capacity for nitric oxide replace the measurement of pulmonary diffusing capacity for carbon monoxide? *Respir Physiol Neurobiol* [Internet]. Elsevier B.V.; 2017;241:9–16. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.resp.2016.11.008>.

4 Borland CD, Dunningham H, Bottrill F, et al. Significant blood resistance to nitric oxide transfer in the lung. *J Appl Physiol* 2010; 108: 1052–1060.

escasos, este estudio pretende definir cuales son los valores esperados de DL<sub>NO</sub> en niños y adolescentes sanos.

## ANTECEDENTES

La medición de la transferencia de gas en el pulmón es una de las pocas pruebas destinadas a la evaluación o investigación de la función pulmonar. De acuerdo con el método clásico de difusión propuesto por Roughton-Forster, la capacidad de difusión pulmonar (DL) de monóxido de carbono (CO) se compone de dos resistencias<sup>5</sup>.  $1/DLCO = 1/DM + 1/\theta_{CO} \cdot VC$

Donde la membrana pulmonar (Dm) para el CO (DmCO) es la conductancia a través de la membrana del tejido alveolo capilar y el plasma;  $1/\theta_{CO}$  es la tasa de CO especialmente captado por la sangre y la combinación con la hemoglobina Hb in vitro, y Vc es el volumen capilar.

La capacidad de difusión estimado utilizando óxido nítrico (NO) se ha propuesto como una medida directa de la conductancia de la membrana alveolar (capacidad de difusión de la membrana de NO, DmCO), por su mayor afinidad con la hemoglobina. <sup>5</sup>

Tamhane y col. Concluyeron en un trabajo realizado sobre la capacidad de difusión de la membrana que el NO inhalado puede ser utilizado como un gas de ensayo de combinación con el CO para estimar la capacidad de difusión de la membrana alveolo-capilar y el volumen del capilar de la sangre pulmonar durante una sola medición durante el ejercicio o el reposo. Este representaba una mejora en la técnica descrita por Roughton-Forster en dos formas: 1-NO hay necesidad de medir la capacidad de difusiones de las dos presiones arteriales alveolares PAO<sub>2</sub>, lo que reduce el número de mediciones necesarias y el tiempo de por medio. 2- errores potenciales descritos por suposiciones inherentes de la técnica de Roughton-Forster podrían evitarse. El presente método proporciona más estimaciones directas tanto en la capacidad de difusión de la membrana y el volumen capilar (VC). Y podría ser utilizado clínicamente para examinar la regulación de la membrana alveolo-capilar y la función microvascular pulmonar en reposo y ejercicio.<sup>6</sup>

---

<sup>5</sup> Rouatbi S, Khemis M, Garrouch A, Saad H Ben. Reference values of capillary blood volume and pulmonary membrane diffusing capacity in North African boys aged 8 to 16 years. *Egypt J Chest Dis Tuberc* [Internet]. 2014;63(3):705–15. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0422763814000545>

<sup>6</sup> Tamhane RM, Jr RLJ, Hsia CCW. Capacity and Capillary Blood Volume Measured During Exercise From Nitric Oxide Uptake \*. *Chest* [Internet]. 2001;120(6):1850–6. Available from: <http://dx.doi.org/10.1378/chest.120.6.1850>

Además, Kiehn Sørensen y Col. en estudio realizado sobre la homogeneidad de la ventilación y Difusión de NO y CO en niños con antecedentes de prematuridad, donde se obtuvo como resultado una disminución de la capacidad de difusión en los pacientes con displasia broncopulmonar, pero esta no fue significativa con relación a los controles sanos, pero con relación del radio de  $DL_{NO}/DL_{CO}$  fue significativa y estos pacientes se comportaban con aquellos que tenían lesión en la membrana alveolo capilar.<sup>7</sup>

Rouatbi y col. Publicaron sobre valores de referencia del volumen capilar y la capacidad de difusión de la membrana pulmonar en niños sanos del norte de África, la investigación tuvo un total de 85 niños de 8 a 17 años sanos, donde la ecuación propuesta fue para  $V_c$  (ml)  $=11.385 \times \text{edad} + 3.4613 \times \text{IMC} - 117.0508$ . Este modelo explica el 45.7% de la variabilidad de  $V_c$ . Y la ecuación de referencia para  $D_m$  propuesta es  $D_m$  (ml/min/mmHg)  $=0.6430 \times \text{altitud} - 41.5854$ . Este modelo explica el 16.31% de la variabilidad del  $D_m$ .<sup>5</sup>

La conductancia por difusión molecular para el NO en el tejido pulmonar (~solubilidad del tejido/MW-2) es de 1.97 veces mayor que para el CO, por lo tanto, la  $D_mNO/dmCO$  la designación  $\alpha$ , es de 1.97. La relación de la conductancia del glóbulo rojo para el NO frente al CO ( $1/\theta CO V_c$ ) es la mayor evidencia in vitro y en vivo de una  $PO_2$  alveolar ~ 100 mmHg, es  $4.5/0.56 = 8.01$ .  $\theta CO$ .

En el análisis clásico la resistencia se divide en  $1/D_mCO$  y  $1/\theta CO \cdot V_c$  es aproximadamente 50:50. Por motivos clínicos, la  $DL_{CO}$  se asocia con datos de enfermedad pulmonar vascular y anemia, y parecían favorecer una partición de 25:75 entre la resistencia de la membrana,  $1/D_m CO$  (25%) y la resistencia de los glóbulos rojos,  $1 / \theta CO \cdot V_c$  (75%). Los trabajos recientes, utilizando el método NO/CO, con valores finitos para  $\theta NO$ , sugiere que le porcentaje de resistencia de las células rojas  $1/DL_{NO}$ , es mucho menor (37%) y está dominado por la resistencia de la membrana (63%). Por lo que se explica,  $1/DL_{NO}$  representa  $1 / (D_m CO \cdot 1,97)$ , y  $1 / DL_{CO}$  refleja  $1 / V_c$ ; Por lo tanto,  $DL_{NO}/DL_{CO}$  es una

---

<sup>7</sup> Rouatbi S, Khemis M, Garrouch A, Saad H Ben. Reference values of capillary blood volume and pulmonary membrane diffusing capacity in North African boys aged 8 to 16 years. Egypt J Chest Dis Tuberc [Internet]. 2014;63(3):705–15. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0422763814000545>

<sup>5</sup>Rouatbi S, Khemis M, Garrouch A, Saad H Ben. Reference values of capillary blood volume and pulmonary membrane diffusing capacity in North African boys aged 8 to 16 years. Egypt J Chest Dis Tuberc [Internet]. 2014;63(3):705–15. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0422763814000545>

expresión de dos proporciones relacionadas,  $Dm\ CO/ Vc$  y la  $R\ rc / R\ nene\%$  fracción de CO.

Se han realizado diversos estudios donde se establecen los valores de referencia; y, la técnica más aceptable por la ATS y la ERS donde pone en manifiesto ciertas características de los pacientes como la edad, medidas antropométricas y el analizador de quimoluminiscencia donde se evidenció a diferentes tiempos de apnea, 4, 5 y 10 segundos, en relación de la combinación  $DL_{NO}/DL_{CO}$  (VA, KNO y KCO). A partir de los datos combinados, valores de referencia para  $Dm\ CO$ ,  $dm\ CO/ Vc$  fueron calculados utilizando los mejores valores disponibles para  $\theta\ NO$  y  $\theta\ CO$ , tomando en cuenta que el tiempo de apnea se debe realizar en 10 segundos, y esto se debe a la menor sensibilidad del analizador al NO electroquímico.<sup>8,9</sup>

El envejecimiento también es un factor que disminuye la  $DL_{NO}$  y  $DL_{CO}$ , esto debe depender de la tasa de proporción en el cambio en la KNO/KCO, ya que él VA es común para  $DL_{NO}/DL_{CO}$ .<sup>7</sup>

#### Equipo.

La medición simultánea de los factores de transferencia pulmonar para la difusión del monóxido de carbono y el óxido nítrico, consiste en un nuevo método para la capacidad de difusión pulmonar. A diferencia del método simple de  $DL_{CO}$ , que solamente provee para difusión, el  $DL_{NO}/DL_{CO}$  extiende información de cambios patológicos en el gas alveolo capilar. El dispositivo que se desarrolló para la medición de la  $DL_{NO}/DL_{CO}$  eficaz se basa en lo siguiente; 1) la adopción de una tecnología fiable para medición simultánea de NO y CO; 2) la adopción de una nueva tecnología de  $DL_{NO}/DL_{CO}$  a la convencional de la  $DL_{CO}$  de una medición de una única respiración; asegura una adecuada flexibilidad y compatibilidad de nuevo desarrollo de circuitos neumáticos y cuadro eléctricos con fin de desarrollar un producto final incluyendo la técnica  $DL_{NO}/DL_{CO}$ . Algunas diferencias o factores se deben de tener en cuenta entre estas dos técnicas, tal como el tiempo de apnea, el contenido de la mezcla, la velocidad de la reabsorción de CO y NO con la hemoglobina.

---

<sup>8</sup> Steenbruggen I, Jongh F De. become a routine pulmonary function test ? Respir Physiol Neurobiol [Internet]. 2017;9–10. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.resp.2017.02.009>

<sup>9</sup> Hughes JMB. The DL NO / DL CO ratio : physiological significance and clinical implications. Respir Physiol Neurobiol [Internet]. 2017; Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.resp.2017.01.002>

De acuerdo a la ATS/ERS, las recomendaciones que establecen para la realización de la técnica del 2017 de difusión de óxido nítrico y difusión de monóxido de carbono  $DL_{NO}/DL_{CO}$ .

Disponibilidad de los equipos  $DL_{NO}/DL_{CO}$  comercializados<sup>10</sup>.

Actualmente solo hay dos sistemas en el mercado disponible para el apoyo de  $DL_{NO}/DL_{CO}$ , uno desarrollado por Carefusion y otro por Madisoft, en ambos el sistema se basa en un único dispositivo de respiración de  $DL_{CO}$  donde se adiciona un sensor electroquímico basado en NO y personalizar un software.

Los elementos estructurales que incluyen la integración de un dispositivo de un  $DL_{NO}/DL_{CO}$ , en la figura 3.

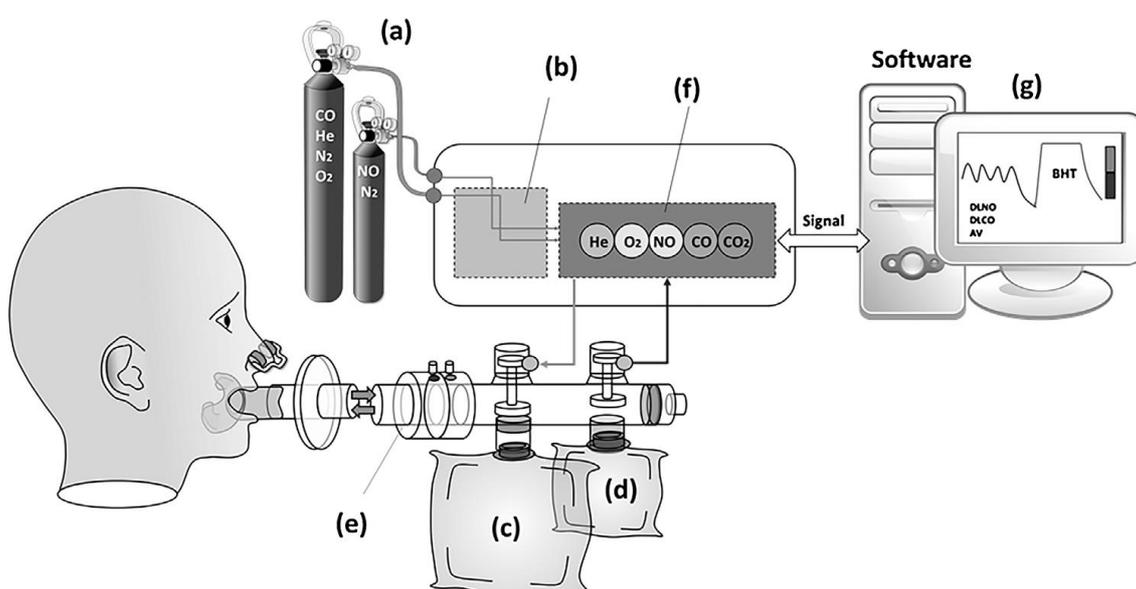


Figura 3. a) la fuente de gas, b) reguladores, c) dispositivo de mezcla inspiratoria, d) bolsa de muestreo, e) medidor caudal, f) bloqueo de gas analizador múltiple, g) PC software.

El analizador de gases múltiples para el NO, CO, He, O<sub>2</sub> y eventualmente CO<sub>2</sub>, donde el NO desempeña un papel fundamental. Esto incluye toda la tubería, bombas y componentes neumáticos necesarios para conducir el gas durante la calibración y el proceso de la prueba.

La prueba de  $DL_{NO}/DL_{CO}$  utiliza una mezcla estándar, hay dos tipos de gas de reservorio: una bolsa inspiratoria y la cámara de mezcla. Los materiales para el

<sup>10</sup> Giraud X, Le-Dong NN, Hogben K, Martinot JB. The measurement of DLNO and DLCO: A manufacturer's perspective. *Respir Physiol Neurobiol* [Internet]. 2017;241:36–44. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.resp.2017.02.006>.

deposito, tubos y todos los componentes neumáticos deben ser cuidadosamente seleccionados, con el fin de prevenir una reacción entre las moléculas de NO y ciertos plásticos y metales. Los componentes de baja calidad pueden reducir la concentración de NO en el deposito durante la prueba, reducir la vida útil de algunos componentes neumáticos y contribuir a fuga del sistema, por lo que se recomienda el uso de politetrafluoetileno o considerar acero inoxidable.

Típicamente, las fuentes de gases son un cilindro de mezcla preparada para la prueba de DLCO y otro cilindro que contiene una alta concentración de NO equilibrado en nitrógeno (N<sub>2</sub>), la concentración de NO oscila entre 400 y 1200 ppm, una fuente preparada de oxígeno puro (100%), también se puede usar al 21% o simular las condiciones hiperoxemica extendiendo al FIO<sub>2</sub>.

Típicamente la mezcla final contiene He (9-14%) o CH<sub>4</sub> (0.25-0.3%), CO (0.25-0.3%) y O<sub>2</sub>(21%), la concentración de oxígeno no debe ser menor de 18%.

El volumen adicional de NO, se calcula automáticamente con fin de alcanzar el objetivo de 40 a 60 ppm.

El bloqueo de analizador multigas. Múltiples sensores de gas están dedicados a tres moléculas diana que están implicados en el DLCO estándar, incluye helio (He), por conductividad térmica, monóxido de carbono (CO) por principio de infrarojo y el oxígeno (O<sub>2</sub>) por principio paramagnético.

De acuerdo a la ley de Dalton cualquier gas retirado del 100% de presión total puede ser compensado por otros gases que ocupen el mismo espacio. Esto se aborta dentro de la ecuación del volumen alveolar por ajuste del gas inspirado por 5% ( $0 \times 1.05$ ), o el gas espirado por 5% ( $\times 0.95$ ), para corregir el supuesto 5% del CO<sub>2</sub> espirado. Por ejemplo, la siguiente fórmula corrige el volumen alveolar para el 5% de CO<sub>2</sub> removido del circuito de análisis:

Volumen alveolar (VA)= (volumen inspirado BTPS-total del espacio muerto BTPS )  $\times$  Helio inspirado/ (Helio espirado  $\times 0.95$ ).

El efecto de la ley de Dalton en la ecuación respeta el hecho que los gases representan volúmenes.

El cálculo de la transferencia de CO y NO del pulmón requiere el uso de dispositivos específicos con el fin de analizar las concentraciones de gas, los

investigadores necesitan 1) asegurar las condiciones de las maniobras y 2) utilizar ambos procedimientos instrumentales y biológicos para comprobar los cuidadosamente la fiabilidad de esa medición.

Se requiere un analizador de gas de respuesta rápida (< 150ms), con muestreo continuo, si se aplica el modelo de tres ecuaciones (inhalación, respiración y exhalación) de la capacidad de difusión. Debido a que DL<sub>NO</sub> y DL<sub>CO</sub> son muy sensibles a errores en la concentración relativa de gas, la no linealidad para los analizadores de gas CO, NO y trazador no debe exceder el 1.0 %. El NO se deberá almacenar en un cilindro de gas separado del O<sub>2</sub>, debido a que el NO es reactivo con oxígeno (O<sub>2</sub>), para formar NO<sub>2</sub> (O<sub>2</sub> + 2 · NO → 2 · NO<sub>2</sub>).

Maniobra de una sola respiración

1. Se ingresan las variables antropométricas del paciente.
2. Se ajustan el volumen de llenado de la bolsa a la Capacidad vital del paciente. De no conocerse se deberá llenar la bolsa con 6 a 7 litros como mezcla total del gas de prueba. Se solicita al paciente realizar al menos 3 respiraciones a volumen corriente, las cuales deben ser estables, posteriormente se realiza exhalación hasta volumen residual hasta alcanzar meseta de 1 segundo.
3. Se solicita al paciente realizar una inspiración rápida desde volumen residual hasta capacidad pulmonar total. Se prefiere lograr un volumen inspirado > al 90% de la capacidad vital inspiratoria en un tiempo de < 2.5 segundos.
4. Se realiza un tiempo de Apnea de 10 segundos a una presión intrapulmonar cercana a la presión atmosférica, los sujetos deben abstenerse de hacer maniobras de Valsalva (presión positiva forzada contra una glotis cerrada) y/o maniobras Müller (aumento de la presión negativa en el tórax), ya que estas maniobras alteran el volumen de la sangre capilar y por lo tanto se afecta la capacidad de difusión pulmonar para DL<sub>CO</sub> y DL<sub>NO</sub> hasta 3 % o 1mL/min/mmHg
5. Se prefiere un tiempo de apnea de 10 segundos para una mejor mezcla de gases en analizadores de quimioluminiscencia, mientras que de tan solo 4 a 6 segundos si se utiliza una una analizador de gases de respuesta rápida con celda electroquímica para NO.

6. El tiempo de apnea se calcula de acuerdo a la fórmula de Jones-Meade: comienza después del primer 30% de tiempo inspiratorio y termina al 50% de la recolección de la muestra alveolar.
7. La curva de presión mostrada durante la oclusión muestra si el paciente ha retenido la respiración o si ha intentado expirar o inspirar a pesar de la oclusión. De acuerdo con las regulaciones ERS/ATS, se debe considerar como manobra invalida cuando la presión es  $> 3\text{kPa}$ .
8. Después de concluido el tiempo de apnea, se solicita al sujeto exhalar suavemente y sin interrupción hasta volumen residual en un tiempo de 4 s. La duración real de la exhalación debe ser medida y registrada. Observando los valores de gas en la parte inferior de la pantalla. Si se visualizan curvas horizontales y los valores de gas son estables, la medición se terminará automáticamente. Los parámetros serán calculados y visualizados en la pantalla.
9. Entre las pruebas sucesivas, se debe permitir un intervalo de  $\geq 4-5$  min para asegurar la eliminación completa de los gases de prueba de maniobras previas. Puede ser necesario un intervalo más largo entre las pruebas en sujetos con heterogeneidad de la ventilación.
10. Se realizan un mínimo de 2 maniobras que sean aceptables y repetibles en  $< 2$  UI para  $DL_{CO}$  y  $< 17$  UI para  $DL_{NO}$ .

#### Recolección de la muestra alveolar

1. El volumen inicial de gas exhalado desde el espacio muerto anatómico se descarta rutinariamente antes de recolectar la muestra de gas alveolar. Este "volumen de lavado" puede fijarse arbitrariamente en 0.75 a 1.0 L en BTPS para la mayoría de los adultos, o 0.550 L en condiciones BTPS para sujetos con una capacidad vital  $< 2.0$  L. Dichos parámetros deben ser individualmente determinados en los casos en que las concentraciones de gases exhalados son monitoreadas continuamente a lo largo de la espiración con analizadores de gases de respuesta rápida.
2. Después del lavado del espacio muerto, que incluye el instrumento, la boquilla, la válvula, el filtro y los espacios muertos anatómicos y fisiológicos, se recoge una muestra alveolar de 0.5 a 1.0 L para el análisis. En sujetos con capacidades

vitales pequeñas, un volumen de lavado del espacio muerto <0.5 L puede ser aceptable siempre y cuando todos los espacios muertos hayan sido despejados. Se deben reportar los parámetros reales utilizados en la recolección de muestras y cualquier ajuste personalizado.

Ajustes y cálculos posterior a la maniobra

#### 1. Ajuste para la hemoglobina:

Dado que la unión del monóxido de carbono a la Hb es un factor tan importante en la transferencia de monóxido de carbono, los cambios de DLCO pueden ser sustanciales en función de la concentración de Hb.

Expresando la Hb en g/dL, el DLco predicho para hombres adolescentes y adultos se puede ajustar usando la ecuación:

$$DLco \text{ [predicho para Hb]} = DLco \text{ [predicha]} \times (1.7 \text{ Hb} / (10.22 + \text{Hb}))$$

Mientras que en niños menores de 15 años de edad y mujeres se ajusta usando la ecuación:

$$DLco \text{ [predicho para Hb]} = DLco \text{ [predicha]} \times (1.7 \text{ Hb} / (9.38 + \text{Hb}))$$

Ajuste para la Carboxihemoglobina (COHb)

La concentración en sangre de carboxihemoglobina COHb puede afectar la capacidad de difusión de monóxido de carbono por dos principios fisiológicos; Primero, al ocupar sitios de unión de Hb, el monóxido de carbono produce un "efecto de anemia". En segundo lugar, la presión parcial de monóxido de carbono en la sangre reducirá la presión de conducción para el transporte de monóxido de carbono del gas alveolar a la sangre capilar.

La inhalación de monóxido de carbono en la maniobra de una sola respiración hace que la COHb aumente en un 0.6-0.7% para cada maniobra.

Para los analizadores de respuesta rápida, la presión alveolar de monóxido de carbono se puede medir en el gas espirado antes de la inspiración del gas de prueba en la maniobra  $DL_{CO}$  y se puede compensar analíticamente. Esta medición de la presión alveolar de monóxido de carbono puede calcularse con la ecuación;  $[FAO = (COHb/O_2Hb) (FAO_2) / 210]$  donde COHb y O<sub>2</sub>Hb son las

fracciones de monóxido de carbono y de hemoglobina unida al oxígeno, respectivamente.

La capacidad de difusión para el monóxido de carbono debe recalcularse después de restar la contrapresión estimada de monóxido de carbono de las presiones parciales de monóxido de carbono alveolar inicial y final. Desafortunadamente, este método no ajustará DLco para el "efecto anemia" de COHb.

Un estudio más reciente usando un analizador de gases de respuesta rápida para medir la concentración de monóxido de carbono alveolar, combinado con la medición venosa de COHb, encontró que el efecto de la contrapresión de monóxido de carbono y el "efecto anemia" son casi iguales y el efecto combinado es una disminución del 2% en DLCO por cada aumento del 1% en COHb [62]. En este estudio, se midió la contrapresión de monóxido de carbono FACOb como la fracción de monóxido de carbono alveolar medida en ppm al final de la exhalación al volumen residual, justo antes de la inhalación del gas de prueba, con la siguiente ecuación:

$$DLco \text{ [corregido por COHb]} = DLco_{medida} \times (1 + FACOb/560)$$

En general se acepta que un aumento del 1% en COHb reduce la DLco medida en 2% por ambos efectos.

La exposición al monóxido de carbono ambiental común y la producción endógena de monóxido de carbono como un subproducto del catabolismo de la Hb comúnmente resulta en niveles medidos de COHb del 1-2% en sujetos sanos no fumadores, por lo que solo se recomienda un ajuste para COHb con fines interpretativos cuando se sabe que los niveles de COHb son elevados o se sospechan niveles superiores al 2%.

Ajuste por presión barométrica:

Para factores como la Hb que están relacionados con el sujeto individual, el ajuste recomendado se realiza al valor de DLco predicho. Sin embargo, la presión barométrica (PB) es un factor ambiental que es independiente del individuo y, por lo tanto, el ajuste debe hacerse al valor de DLco medido para simular las condiciones de presión estándar.

La PB disminuye con la altitud (de modo que la PIO<sub>2</sub> disminuye) y el DL<sub>co</sub> aumenta aproximadamente un 0,53% por cada 100 m de aumento de altitud.

El ajuste para PB supone un PIO<sub>2</sub> de 150 mmHg (20 kPa) a presión estándar y puede calcularse usando la siguiente ecuación:

$$DL_{co} \text{ [Ajustada a PB]} = DL_{co} (0.505 + 0.00065 \text{ PB})$$

$$DL_{co} \text{ (ajustado por altitud)} = DL_{co} \text{ medido} \times [1 + 0.0031(\text{PIO}_2 - 150)]$$

$$\text{Donde: } \text{PIO}_2 = 0.21 (\text{presión barométrica} - P_{\text{vH}_2\text{O}}) = 112.77$$

$$\text{CD MX } \text{PIO}_2 = 0.21(584 \text{ mmHg} - 47 \text{ mmHg}).$$

## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

Las pruebas de función pulmonar (PFT) son herramientas esenciales en la evaluación clínica rutinaria de la función respiratoria. Se utilizan en la evaluación de pacientes con síntomas respiratorios y para guiar el tratamiento de la enfermedad pulmonar. En los niños se ha ido identificando enfermedades pulmonares crónicas que afectan el parénquima pulmonar, específicamente el sitio de intercambio gaseoso como la displasia broncopulmonar, las enfermedades originadas por defecto en el surfactante, el daño por HIV, enfermedades intersticiales por agentes de quimioterapia o radioterapia, entre otros. Recientemente el grupo de fisiología respiratoria del INER obtuvo los valores de referencia de DLco para niños, sin embargo, como mencionamos La DLco evalúa toda la membrana alveolo-capilar, mientras que la DLNO nos da resultados principalmente sobre el componente de membrana. Hasta el momento, son escasos los documentos que hayan evaluado ambos componentes en niños sanos.

## **JUSTIFICACION**

En las patologías del aparato respiratorio, es de vital importancia un diagnóstico y seguimiento de la función respiratoria, entre las pruebas que se realizan para esto es la difusión pulmonar de monóxido de carbono con el fin de evaluar el intercambio gaseoso, una prueba complementaria como la difusión pulmonar de óxido nítrico sería de gran ayuda para diferenciar en que sitio de la difusión pudiera existir el problema. Esta no es una prueba invasiva, y los resultados suelen ser repetibles.

La prueba de DLNO ha sido estandarizada principalmente en adultos de otras poblaciones, sin embargo, en niños y adolescentes, los estudios reportados son escasos, y nulos en población mexicana, por lo que nos planteamos la interrogante sobre ¿cuáles serían los valores obtenidos de la DLNO en los individuos de 5 a 25 años en la ciudad de México?

## OBJETIVOS

1. Describir la DL<sub>NO</sub> en niños y adolescentes que viven a moderada altitud.
2. Informar cuales son las principales variables que determinan la DL<sub>NO</sub>.
3. Describir si la DL<sub>NO</sub> de los niños y adolescentes que viven a moderada altitud es similar a la DL<sub>NO</sub> descrita para otras poblaciones que viven a nivel del mar.
4. Informar si la DL<sub>CO</sub> medida en niños y adolescentes que viven a moderada altitud, concuerda con las ecuaciones reportadas a nivel del mar al ajustadas por altitud, hemoglobina, Dm y Vc

## HIPÓTESIS

Por tratarse de un estudio exploratorio no se cuenta con una hipótesis

## MÉTODOS

### Diseño del estudio:

Investigación clínica observacional, analítica, prospectiva y transversal

**Población de Estudio:** niños mexicanos sin patologías pulmonares que se encuentren en las edades de 5 a 25 años de edad.

### Criterios de selección

*Inclusión:* Niños de sexo femenino o masculino de 5 a 25 años de edad sanos pulmonares por cuestionario (Anexo 1) y exploración física cuyos padres aceptaran su participación en el estudio y firmaran la carta de consentimiento informado .(Anexo 2)

*Exclusión:* Diagnóstico establecido de enfermedad neuromuscular, enfermedad cardíaca, hepáticas, renales, trastornos hematológicos o anemias o Infección respiratoria aguda en el último mes.

*Eliminación:* Niños que no pudieran realizar la maniobra.

### Descripción general del estudio

Se invitaron a participar a individuos de diferentes escuelas del área metropolitana que acudían a primaria, secundaria o preparatoria, así como individuos que acudían con familiares al Laboratorio de Función Respiratoria del

INER. Todos los participantes completaron un cuestionario de salud, (Anexo 1) antropometría (peso y talla), espirometría simple, prueba de DL<sub>NO</sub> y DL<sub>CO</sub> en una solo respiración.

### **Mediciones antropométricas**

1. Talla en bipedestación: estando el niño en posición de pie, se obtendrá la estatura con un estadímetro de pared marca SECA modelo 206 (Seca GMBH & Co., Hamburgo, Alemania). Esta medición se realizará colocando los talones juntos, pegados a la pared, así como las pantorrillas, las nalgas, las escápulas y la cabeza. La cabeza será posicionada pidiéndole al sujeto que mire hacia enfrente, manteniendo el canto externo de la órbita horizontal en relación con el meato auditivo (plano de Frankfurt).

2. Peso: estando el niño con ropa ligera, se obtendrá el peso utilizando una báscula digital de precisión marca SECA modelo 813 (Seca GMBH & Co., Hamburgo, Alemania).

### **Determinación de hemoglobina y oximetría de pulso**

A los pacientes también se le realizó determinación de hemoglobina de forma no invasiva con un transductor percutáneo en el dedo índice, marca MASIMO SET<sup>11</sup>, al mismo tiempo se le midió oximetría de pulso con el mismo equipo.

### **Mediciones de función respiratoria**

1. Espirometría: Previa explicación y demostración de la prueba se procedía a realizar el estudio de acuerdo a los estándares internacionales ATS/ERS 2005 (REF). Estando el paciente sentado y usando una pinza nasal, el paciente se colocaba la boquilla y se le pedía que realizara una inspiración máxima seguida inmediatamente de una espiración forzada y sostenida durante el mayor tiempo posible. Al obtener tres maniobras que cumplieran con los criterios de aceptabilidad (Curva flujo-volumen con inicio abrupto, vertical, realizar pico máximo, con volumen extrapolado < 150 mL; termino de más de 3 o 6 segundos dependiendo de la edad y una meseta de 1 seg y libre de artefactos) se procedía a evaluar la repetibilidad (FVC y FEV<sub>1</sub> en sus dos valores mayores

---

<sup>11</sup> Crowley C, Montenegro-Bethancourt G, Solomons NW, Schumann K. Validity and correspondence of non-invasively determined hemoglobin concentrations by two trans-cutaneous digital measuring devices. Asia Pac J Clin Nutr. 2012;21(2):191–200.

respectivamente con diferencia menor a 150ml) hasta alcanzar una prueba de calidad A, B o C. Estos parámetros espirométricos se expresaron tanto en valores absolutos como en porcentaje del ideal predicho para sexo, edad y estatura.

## 2. Difusión pulmonar de monóxido de carbono y de óxido nítrico

Una vez explicado y demostrado el procedimiento, se colocó al sujeto sentado con la posición correcta de la boquilla y la pinza nasal. Se permitía realizar varias respiraciones a volumen corriente para asegurarse que estaba cómodo con la boquilla. Se iniciaba la maniobra solicitándole al paciente que realizara un espiración hasta llegar a RV, una vez que el individuo está en RV, el sistema cambia a la fuente del gas de prueba y se realiza inhalación máxima hasta llegar a TLC. La inspiración debe ser rápida, en menos de 4 segundos, y posteriormente mantener un tiempo de apnea de 10 segundos, posterior a lo cual realiza una espiración no forzada hasta RV.

Se revisó la aceptabilidad: 1- La maniobra de volumen de reserva espiratorio debe mostrar una meseta, mínimo de un segundo, que comprueba que ha alcanzado un nivel de volumen residual (RV); 2-El volumen espiratorio es al menos del 90% (mínimo tolerado 85%) de la VC o FVC. 3-El tiempo de apnea recomendado de 10 más o menos 2 segundos. 3- el espirograma está libre de maniobras Müller o Valsalva. 4- el tiempo espiratorio es por lo menos de 4 segundos. 5- el tiempo espiratorio es de por lo menos 4 segundos. 6- el tiempo para obtener el volumen del gas de muestra es menor de 3 segundos. 7-el volumen de lavado ( $V_o$ ) es de 750 a 1000 ml (recomendado 750ml). 8- El volumen de muestreo ( $V_S$ ) es de 500 a 1,000 mL (recomendado de 500 mL); así como la repetibilidad, la misma la vamos a utilizar para saber si es necesario la realización de más de dos maniobras aceptables, 5 maniobras es un límite tolerado para alcanzar la respetabilidad en la mayoría de los sujetos. Al realizarse más de cinco esfuerzos incrementa la cantidad de carboxihemoglobina, lo que afecta la medición. La repetibilidad de  $DL_{CO}$  debe ser de dos unidades; sin embargo, el estándar incluye 10% del valor absoluto, ATS/ERS<sup>2, 12</sup>. Una vez que se obtienen dos maniobras aceptables y repetibles,

---

<sup>12</sup> MacIntyre N, Crapo RO, Viegi G, Johnson DC, van der Grinten CPM, Brusasco V, et al. Standardisation of the single-breath determination of carbon monoxide uptake in the lung. Eur Respir J. 2005;26(4):720–35.

el equipo reporta el promedio de DLco así como capacidad pulmonar total, volumen alveolar, volumen residual y volumen inspirado.

Para esta maniobra de DL<sub>NO</sub>/DL<sub>CO</sub> el gas de prueba está constituido típicamente por una mezcla: He (9-14%) o CH<sub>4</sub> (0.25-0.30%), CO (0.25-0-3%) y O<sub>2</sub> (21%).

Se realizaron un total de 2 maniobras aceptables y repetibles con un tiempo de apnea de 10 +- 2 segundos y 2 maniobras aceptables y repetibles con un tiempo de apnea de 10 segundos, con un periodo entre ambas maniobras de 4 minutos. Se informó el promedio de las 2 maniobras aceptables y repetibles en 2 unidades para DLCO y 17 unidades para DL<sub>NO</sub>. Los valores fueron ajustados a altitud, presión Inspirada de oxígeno y a la concentración de hemoglobina del sujeto. El DL<sub>NO</sub> y DL<sub>CO</sub> se calculó utilizando las directrices recomendadas por ATS y ERS 2017<sup>10</sup>. El DmCO y Vc se estimaron utilizando la fórmula  $\Theta_{CO}$  de Guénard et al<sup>13, 14</sup> el  $\Theta_{NO}$  se estableció en 4.5 mL de NO (ml de sangre / min /mmHg) publicados por Carlson y Comroe la relación DmNO/DmCO se estableció en 1.97 como recomendación de los lineamientos de ATS/ERS 2017.

---

<sup>13</sup> Guénard H, Varena N, Vaida P. Determination of lung capillary blood volume and membrane diffusing capacity in man by the measurements of NO and CO transfer. *Respir Physiol* 1987; 70: 113–120.

<sup>14</sup> MacIntyre N, Crapo RO, Viegi G, Johnson DC, van der Grinten CPM, Brusasco V, et al. Standardisation of the single-breath determination of carbon monoxide uptake in the lung. *Eur Respir J*. 2005;26(4):720–35.

## **ANALISIS**

Se comprobó la distribución de las variables con la prueba de Shapiro Wilk, se utilizó estadística descriptiva y medidas de resumen de las variables de acuerdo a su distribución. Se muestran las variables representadas en media y desviaciones estándar (DE) para variables con distribución normal, mediana y rango intercuartil para variables con distribución no normal.

Se realizó una matriz de correlaciones mediante Rho de Spearman entre  $DL_{NO}$  y las variables independientes edad, peso, talla, IMC, TLC,  $V_c$ , se eligieron las de variables de interés biológica y con una correlación significativa con  $p < 0.25$ . Se probaron dichas variables en un modelo multivariable para elaborar una ecuación para predecir  $DL_{NO}$ .

Se elaboraron gráficas de regresión logística no paramétrica de  $DL_{NO}$  en función de la edad para mostrar el comportamiento de la  $DL_{NO}$ .

Se realizó una matriz de correlaciones mediante  $r$  de Pearson entre  $DL_{CO}$  y las variables independientes edad, peso, talla, IMC, TLC,  $D_m$ , se eligieron las de variables de interés biológica y con una correlación significativa con  $p < 0.25$ . Se probaron dichas variables en un modelo multivariable para elaborar una ecuación para predecir  $DL_{CO}$ .

Para evaluar la correlación y concordancia de los resultados de  $DL_{CO}$  por éste método y por la de  $DL_{CO}$  de única respiración se realizó un análisis de correlación mediante la  $r$  de Pearson y se calculó el coeficiente de correlación de concordancia y gráficos de Bland y Altman para observar la diferencia entre  $DL_{CO}$  medida por técnica convencional de una sola respiración de 10 segundos de apnea comparando con las unidades obtenidas en difusión de  $DL_{NO}/DL_{CO}$  en técnica de una sola respiración a 10 segundos de apnea.

Se utilizó el paquete estadístico Stata versión 13 para el análisis de los resultados

## **RESULTADOS**

Se incluyeron un total de 146 individuos, 83 (57%) mujeres, con edad promedio de 14 años (10-21, p25-p75). **En la Tabla 1** se observan las características generales de la población.

Como es de esperarse existen diferencias significativas entre ambos sexos en variables como talla, volúmenes pulmonares, DL<sub>NO</sub>, DL<sub>CO</sub>, vc y Dm, siendo mayor en los hombres; sin embargo, al comparar los valores de espirometría y de DL<sub>CO</sub> de acuerdo al porcentaje del predicho, estas diferencias desaparecen.

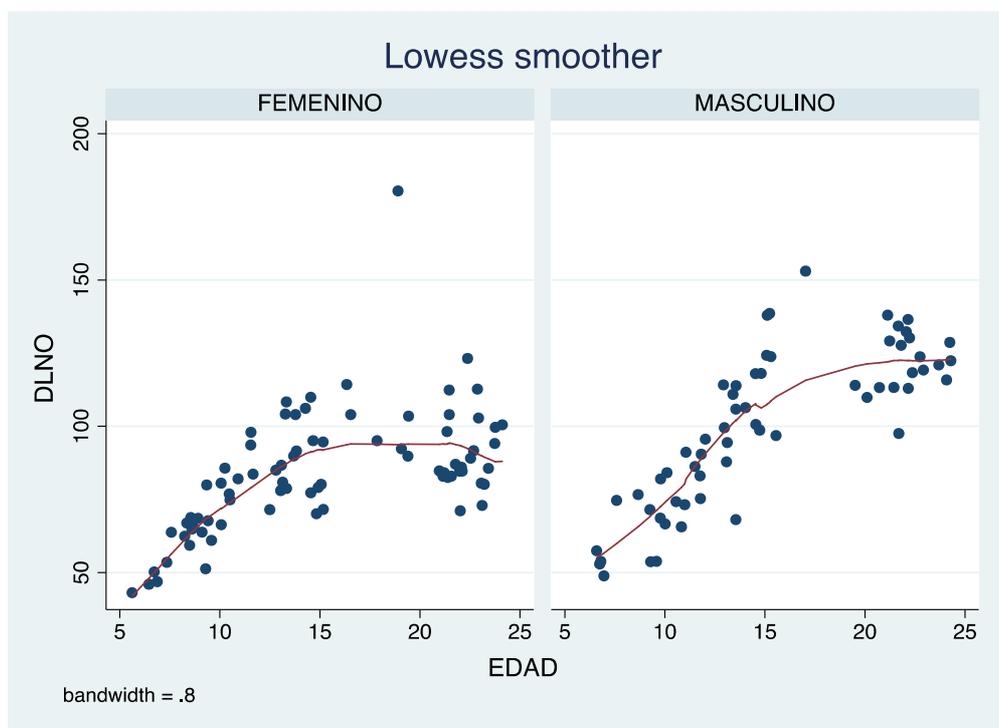
**Tabla 1. Características Generales de la población estudiada.**

	Total n=146	Mujeres n=83	Hombres n=63	p
Edad, años	14 (10-21)	14 (10-21)	14 (10-21)	0.88
Peso, Kg	53 (37.6-63)	52.8 (36-62)	53 (39-72.5)	0.09
Talla, cm	155 (142-164)	153 (139-160)	162 (146-170.5)	0.003
FEV <sub>1</sub> , L	3.09 (2.62-3.64)	2.95 (2.64-3.27)	3.82 (2.61-4.37)	0.001
FVC, L	3.66 (3.06-4.35)	3.425 (2.89-3.81)	4.52 (3.32-5.19)	0.001
Hgb, gr/dL	14.1 (13.2-15.1)	14.1 (13.1-14.4)	14.2 (13.4-15.6)	0.03
Sat O <sub>2</sub> , %	97 (94.5-98)	97 (94.5-98)	97 (94.5-98)	0.96
TLC, L	4.36(3.55-5.24)	4.27 (3.39-4.77)	5.16 (3.82-6.2)	0.001
DLCO ml/min/mmHg	28.3 (24.5-34.4)	26.77 (23.8-30.6)	35.0 (26.5-42.0)	0.001
VA, L	6.76 (5.45-7.37)	6.51 (4.67-7.36)	6.88 (6.14-7.4)	0.007
DLNO ml/min/mmHg	88.2 (74.7-109.8)	84.1 (71.5-95.0)	106.3 (76.7-123.7)	0.001
DLNO/DLCO	3.01 (2.8-3.3)	3.1 (2.9-3.4)	3 (2.8-3.2)	0.02
Dm	45.0 (38-55.8)	42.7 (36.4-48.5)	54 (38.9-62.8)	0.001
Vc, mL	102 (83.3-131.9)	94.5 (77.8-112.6)	127 (92.5-158.8)	0.001

FEV<sub>1</sub>, volumen espirado forzado en el primer segundo; FVC, capacidad vital forzada; Hgb, hemoglobina, TLC, capacidad pulmonar total; DLCO, difusión pulmonar de monóxido de carbono; VA, volumen alveolar; DLNO, difusión pulmonar de óxido nítrico; Dm, difusión de membrana; vc, volumen capilar

Los valores se muestran en medianas y percentila 25-75.

En la figura 4, al evaluar el comportamiento de la DL<sub>NO</sub> (con tiempo de apnea de 10 segundos) por edad y sexo, se observa que los valores aumentan con la edad, alcanzando una meseta después de los ~15 años en mujeres y de los ~20 años en los hombres,



**Figura 4.** Comportamiento de la DL<sub>NO</sub> con relación a la edad y el sexo.

Se realizó una matriz de correlaciones mediante el coeficiente de correlación de Spearman entre DL<sub>NO</sub> y las variables de sexo, edad, talla y peso; y con el coeficiente de correlación de Pearson entre DL<sub>CO</sub> y las mismas variables independientes (Tabla 2). Como puede observarse la talla fue la que presentó una mejor asociación.

**Tabla 2.** Coeficientes de correlación para DL<sub>NO</sub> y DL<sub>CO</sub> en técnica de una sola respiración a 10 segundos de apnea.

	<i>DLCO</i>		<i>DLNO</i>	
	R	p	Rho	p
<b>Sexo</b>	0.33	0.05	0.33	0.05
<b>Edad</b>	0.63	0.05	0.68	0.05
<b>Talla</b>	0.84	0.001	0.87	0.001

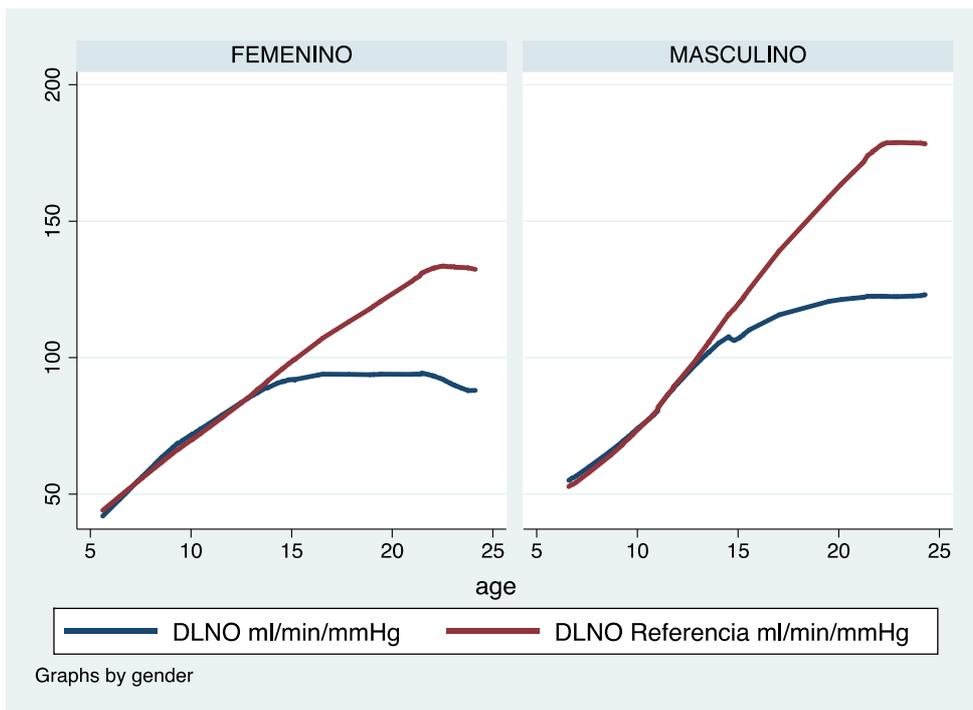
<b>Peso</b>	0.75	0.001	0.78	0.001
DLNO, difusión pulmonar de óxido nítrico; DLCO, difusión pulmonar de monóxido de carbono				

En la regresión multivariada se obtuvo que el sexo y la estatura fueron las variables que mejor determinaron tanto la DL<sub>NO</sub> como la DL<sub>CO</sub>. En la tabla 3, se muestran las ecuaciones de referencia obtenidas para cada una de las variables dependientes.

**Tabla 3.** Ecuaciones para predecir DL<sub>NO</sub> y DL<sub>CO</sub>.

	<b>Constante</b>	<b>Sexo</b>	<b>Estatura</b>	<b>R<sup>2</sup></b>
<b>DLNO</b> ml/min/mmHg	2.4186	-0.07082	0.01429	0.79
<b>DLCO</b> ml/min/mmHg	1.64747	-0.13202	0.01265	0.76
<b>DLNO, difusión pulmonar de óxido nítrico; DLCO, difusión pulmonar de monóxido de carbono; R<sup>2</sup>, coeficiente de determinación.</b>				

En la figura 5, se muestra el comportamiento de los resultados de DL<sub>NO</sub> obtenidos en nuestra población comparado con los de una ecuación de referencia publicada en caucásicos. Se puede observar un comportamiento semejante hasta los 15 años de edad en ambos sexos, sin embargo, posterior a esta edad se observa que los valores de DL<sub>NO</sub> son mayores en los individuos de raza blanca, lo que pudiera ser explicado por una mayor superficie de membrana o de volumen capilar.



**Figura 5.** Comparación de la DL<sub>NO</sub> con relación a las ecuaciones de referencia para caucásicos.

Sin embargo, como podemos observar en las figuras 6 y 7, existe un mayor volumen capilar y una menor difusión de membrana en los participantes de este estudio comparado con lo reportado en individuos caucásicos de la misma edad.

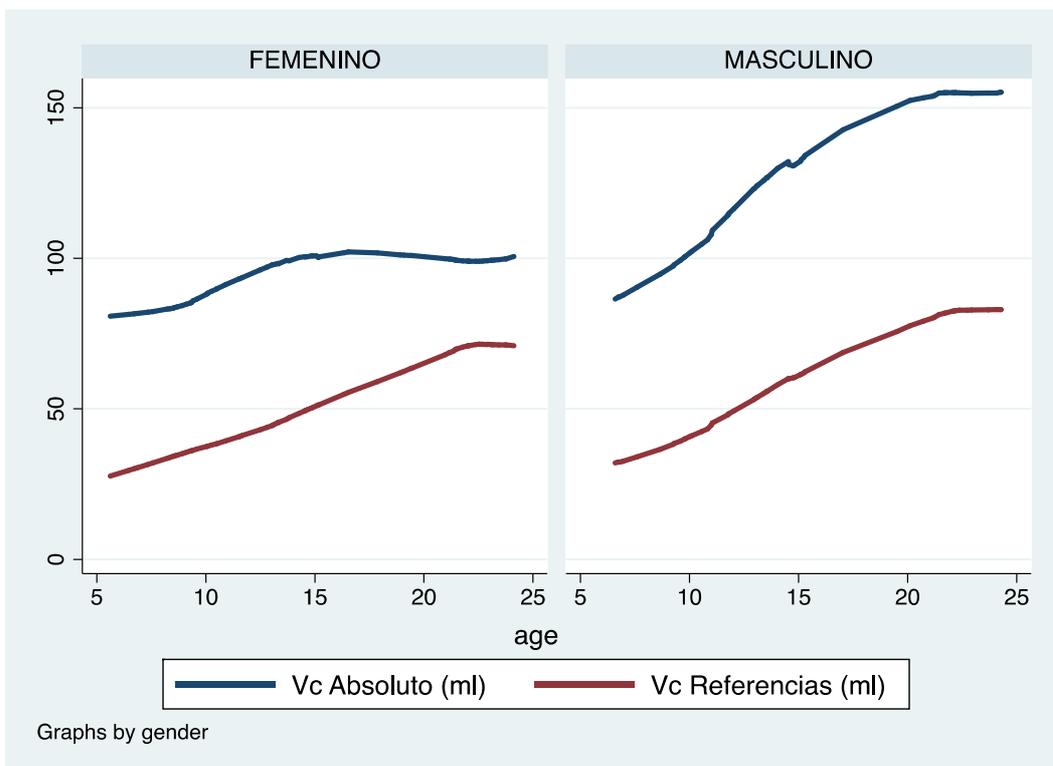
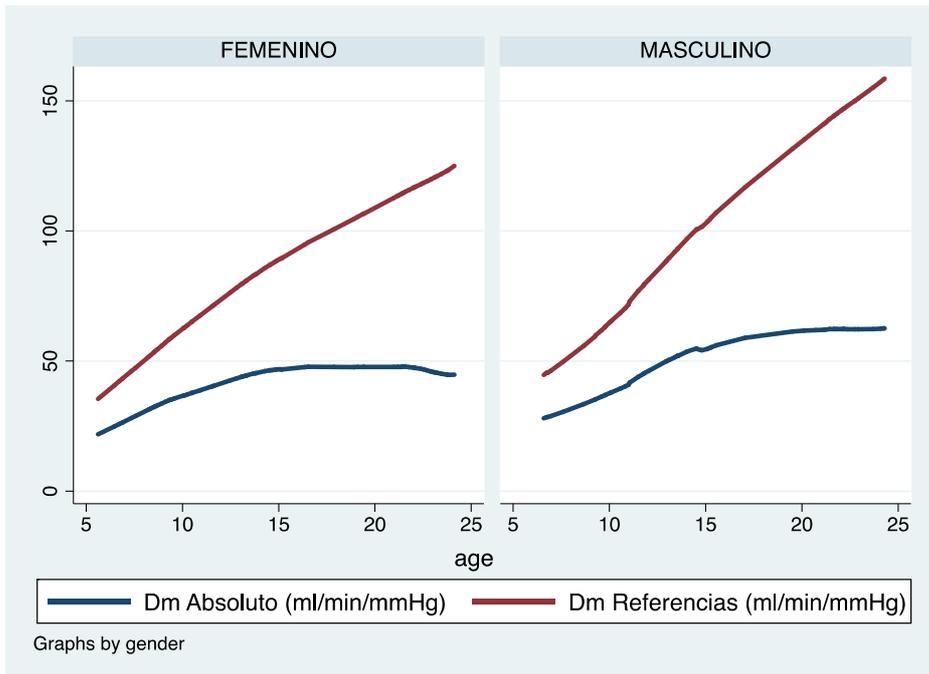
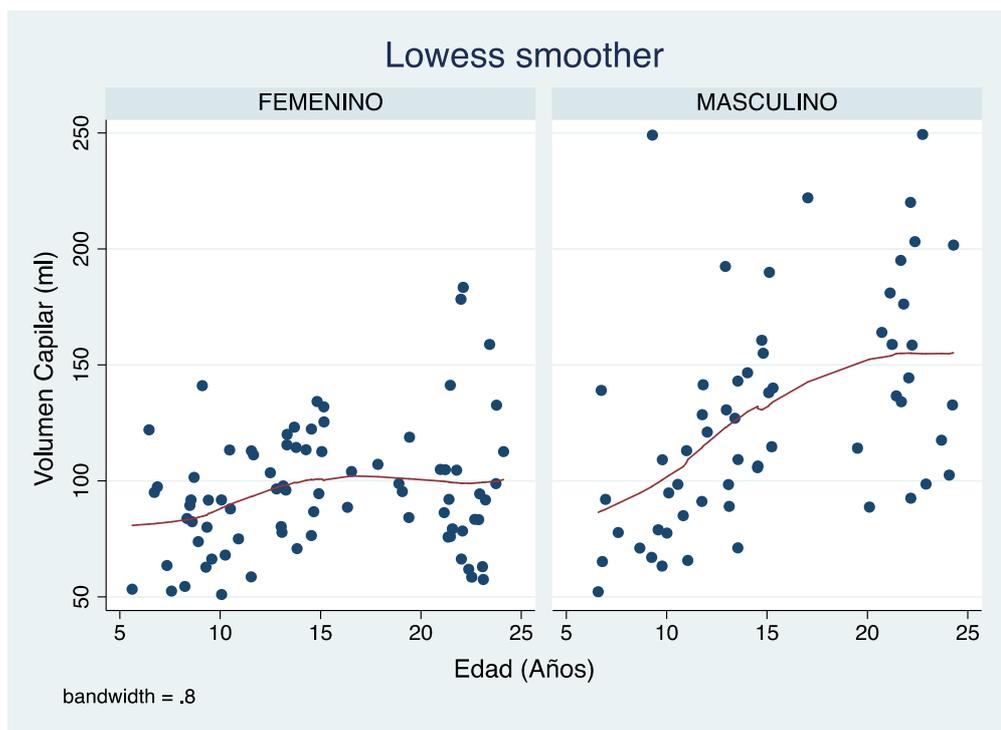


Figura 6. Distribución del Volumen capilar comparado con valores de referencia en caucásicos. Thomas y col.

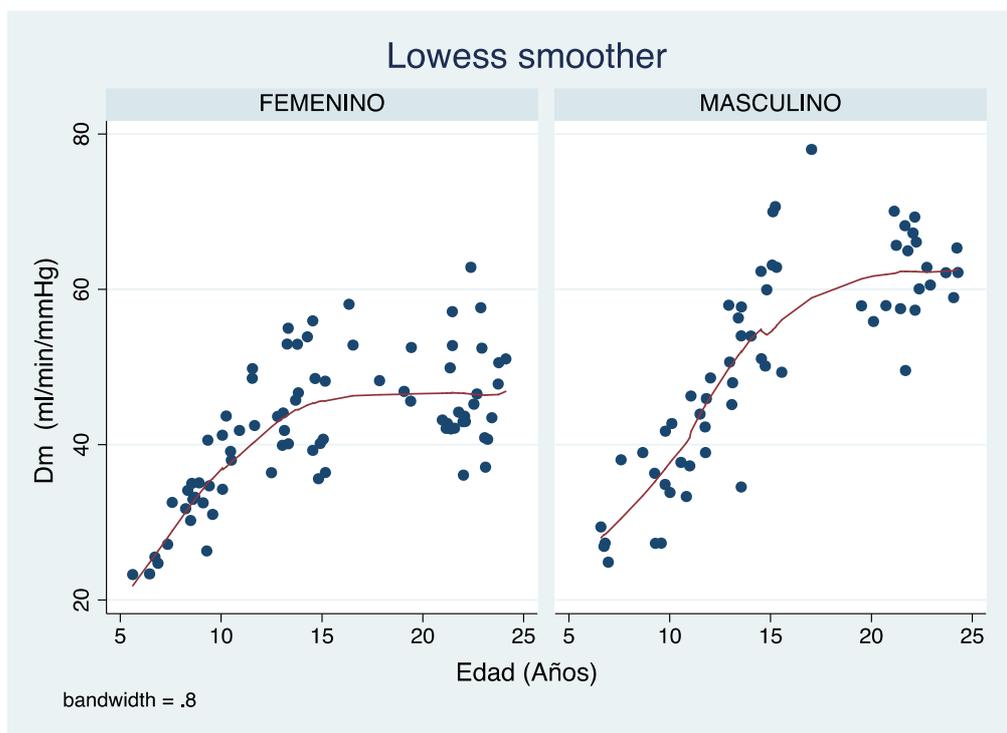


**Figura 7.** Distribución de la Dm por edad y sexo comparados en las ecuaciones de referencia. Thomas y col.

En las figura 8 y 9 mostramos la distribución del volumen capilar y de la difusión de membrana en función de la edad y separados por sexo.



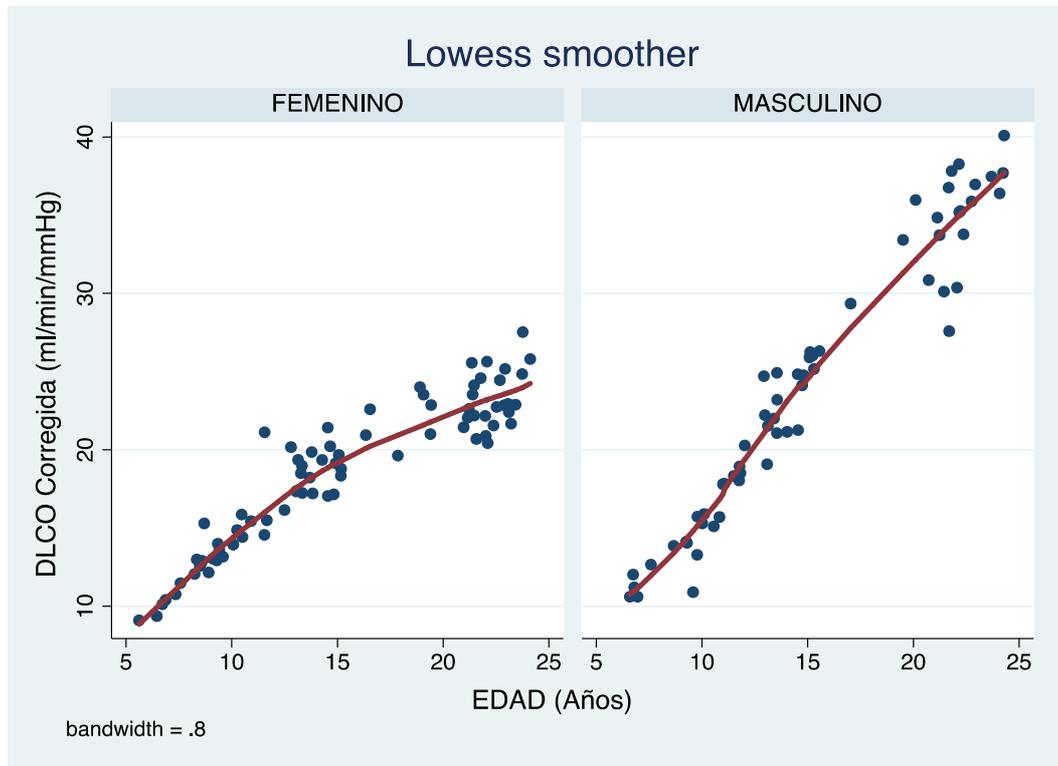
**Figura 8.** Distribución del volumen capilar por sexo y edad.



**Figura 9.** Distribución de Dm con relación a la edad y el sexo.

En la figura 10 se observa la distribución de los valores obtenidos para  $DL_{CO}$  en función de la edad y separados por sexo. La mediana de  $DL_{CO}$  fue de 28.3

ml/min/mmHg [(24.5-34.4); siendo menor en las mujeres (26.77ml/min/mmHg (p25-75; 23.8-30.6)) que en los hombres (35.5 ml/min/mmHg (p25-75, 26.5-42.0)).



**Figura 10.** Distribución de la DL<sub>CO</sub> en función de edad y sexo.

En la **figura 11**, se muestra la relación de DL<sub>NO</sub> y DL<sub>CO</sub> y su crecimiento con la edad. Como podemos observar, ambos componentes incrementan con la edad, logrando una pendiente más pronunciada en los primeros 15 años de vida en el cociente DL<sub>NO</sub> y DL<sub>CO</sub> y posteriormente inicia una meseta, permaneciendo la DL<sub>NO</sub> más elevada que la DL<sub>CO</sub>.

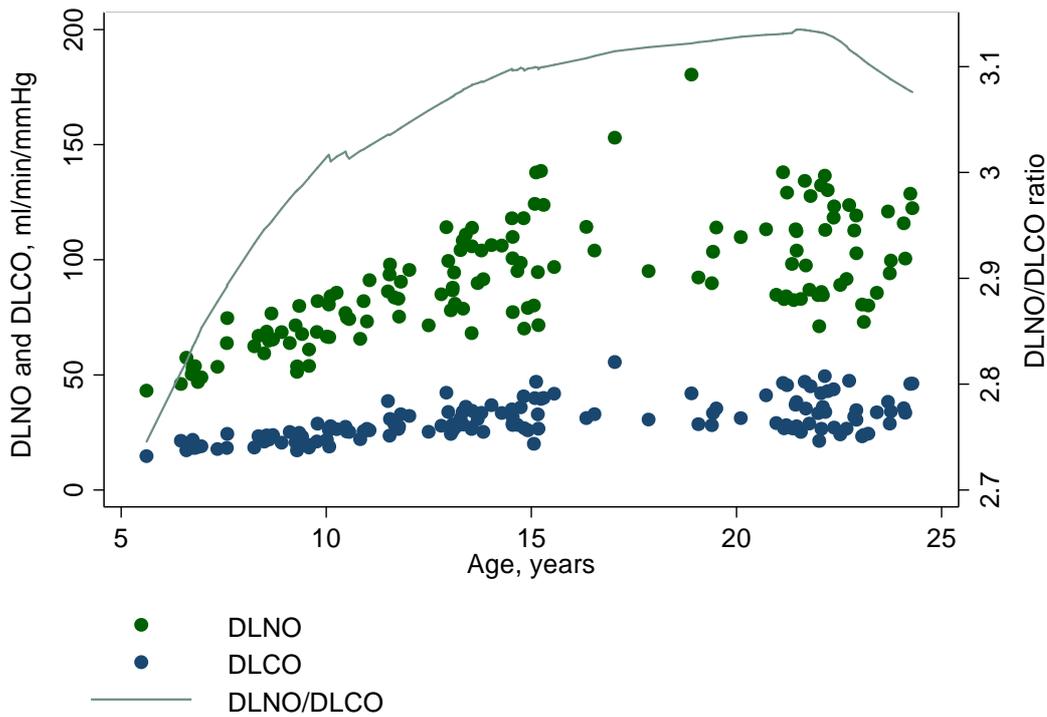
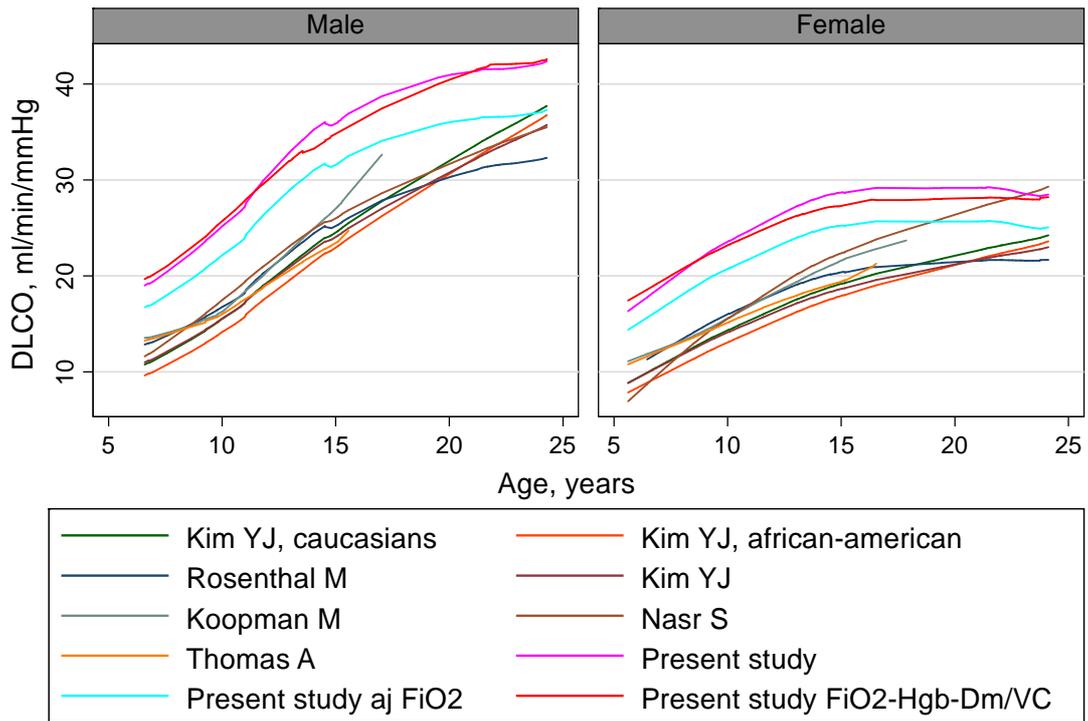


Figura 11. Se observan los resultados de  $DL_{NO}$  y  $DL_{CO}$  en función de la edad, así como el cociente  $DL_{NO}/DL_{CO}$ .

Con los resultados obtenidos, se realizó un ajuste de la  $DL_{CO}$  de acuerdo a la altitud, así como el ajuste con respecto a la hemoglobina obtenida en los participantes y el resultados de la  $D_m$  y el  $VC$ . Este resultado, fue comparado con los valores de  $DL_{CO}$  obtenidos por otros autores a nivel del mar. Como podemos observar en la figura 12, cuando solo se considera la  $PiO_2$ , los valores de  $DL_{CO}$  tienden a aproximarse a aquellos obtenidos a nivel del mar, aunque no se corrige al 100%; sin embargo, al introducir en la fórmula para el ajuste de hemoglobina la difusión de membrana y el volumen capilar, se observa claramente una diferencia entre nuestro valores y los obtenidos por otros autores. Desafortunadamente, no encontramos ninguna publicación que mostrara la  $DL_{CO}$  ajustada por estos factores en niños.



Graphs by sex

**Figura 12.** La  $DL_{CO}$  comparada con otras ecuaciones de referencia, mas ajuste por altitud, hemoglobina, dm, vc y FIO2.

## **DISCUSIÓN**

En este estudio se demuestra que la difusión de óxido nítrico tiene una asociación positiva con el crecimiento antropométrico y pulmonar de los niños y adolescentes. Se describió que la estatura y el sexo, son las variables que mejor determinan los resultados tanto de la  $DL_{CO}$  como de la  $DL_{NO}$  en ambos sexos, por lo que estas variables son las que se toman en cuenta para la realización de ecuación para los sujetos estudiados con la condición de moderada altitud.

Los valores de  $V_c$  absolutos son más altos en relación a los valores predichos de ecuaciones de Zavorsky, Thomas y Rouatbi. Esta diferencia puede ser explicada debido a que en dichas ecuaciones reportadas previamente se realizó la maniobra con tiempos de apnea de 4-6 segundos<sup>15,16</sup>, asimismo se presume que pudiese influir un proceso de acondicionamiento crónico debido a la moderada altitud, 2240 metros sobre el nivel del mar lo que pudiera generar una mayor capilaridad alrededor de los alveolos.

Los valores estimados para  $DL_{NO}$  en los sujetos pediátricos en mediana altitud no mostraron diferencia significativa con los niños al nivel del mar, cuando se relacionó con estos en esta población. Pero llama la atención que en la adolescencia aproximadamente a los 15 años hay una separación en la gráfica otorgando mayor  $DL_{NO}$  a los sujetos que viven a nivel del mar.

Con relación a los valores de la  $D_m$  que se reportaron se encuentran valores más bajos comparado con los de referencia al nivel del mar, por lo que se debe estudiar este fenómeno con mayor población.

Como se pudo observar en la figura 11, existe la  $DL_{NO}$  es mayor que la  $DL_{CO}$  y el cociente  $DL_{NO}/DL_{CO}$  muestra una pendiente muy pronunciada en los primeros años de vida y después de los 15 años inicia una meseta. Este comportamiento podría ser explicado por una mayor alveolarización y crecimiento del parénquima pulmonar, además de un probable adelgazamiento de la membrana alveolo capilar en relación a la vascularización de las unidades alveolares

---

<sup>15</sup> Zavorsky GS, Hsia CCW, Hughes JMB, et al. Standardisation and application of the single-breath determination of nitric oxide uptake in the lung. *Eur Respir J* 2017; 49: 1600962 [<https://doi.org/10.1183/13993003.00962-2016>].

<sup>16</sup> Thomas A, Hanel B, Marott JL, Buchvald F, Mortensen J, Nielsen KG. The single-breath diffusing capacity of CO and NO in healthy children of european descent. *PLoS One*. 2014;9(12):1–22.

Contrario a lo esperado, hacer el ajuste de  $DL_{CO}$  de acuerdo a altitud, hemoglobina y  $D_m$  y  $V_c$  no corrige los valores obtenidos a aquellos reportados a nivel del mar, aunque se han realizado investigaciones donde han demostrado que la hemoglobina en sujetos sanos no tiene efecto sobre los valores de  $DL_{NO}$ ,  $DL_{CO}$ ,  $D_m$  y  $V_c$  <sup>17</sup>. Por lo que nos señala la necesidad de utilizar ecuaciones propias para este grupo de población con las características ya descritas.

Una limitación del estudio fue la poca evidencia que tenemos en adolescentes de 16 y 17 años de edad, donde inicia el fenómeno de separación de la curva en  $DL_{NO}$ .

---

<sup>17</sup> H. Stam, FJ Kreuzer, A. Versprille, Efecto de volumen pulmonar y cambios posicionales en la capacidad de difusión pulmonar y sus componentes, J. Appl. Physiol. 71 (4) (1991) 1477-88 .

## **CONCLUSIONES**

Conclusión: La  $DL_{NO}$  y  $DL_{CO}$  incrementan con la edad siendo mayor en hombres que en mujeres. El crecimiento de la  $DL_{NO}$  parece ser igual que la reportada por otros autores hasta los 15 años de edad, siendo menor en nuestra población a partir de ese momento. Los determinantes de la  $DL_{NO}$  son la edad y la talla. Los valores de  $DL_{NO}$  obtenidos en este estudio podrían emplearse para comparar los resultados de niños con patología pulmonar que afecta el intersticio pulmonar.

## **BIBLIOGRAFÍA**

1. Vargas-Domínguez C, Gochicoa-Rangel L, Velázquez-Uncal M, Mejía-Alfaro R, Vázquez-García JC, Pérez-Padilla R, et al. Pruebas de función respiratoria, ¿cuál y a quién? Rev del Inst Nac Enfermedades Respir. 2011;70(2):101–17.
2. Vázquez-garcía JC, Gochicoa-rangel L, Río-hidalgo RF Del, Cid-juárez S, Silva-cerón M, Miguel-reyes JL, et al. con técnica de una sola respiración ( DL , COsb ). Recomendaciones y procedimiento. 2016;75(2):161–72.
3. Zavorsky GS, van der Lee I. Can the measurement of pulmonary diffusing capacity for nitric oxide replace the measurement of pulmonary diffusing capacity for carbon monoxide? Respir Physiol Neurobiol [Internet]. Elsevier B.V.; 2017;241:9–16. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.resp.2016.11.008>.
4. Borland CD, Dunningham H, Bottrill F, et al. Significant blood resistance to nitric oxide transfer in the lung. J Appl Physiol 2010; 108: 1052–1060.
5. Rouatbi S, Khemis M, Garrouch A, Saad H Ben. Reference values of capillary blood volume and pulmonary membrane diffusing capacity in North African boys aged 8 to 16 years. Egypt J Chest Dis Tuberc [Internet]. 2014;63(3):705–15. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0422763814000545>
6. Tamhane RM, Jr RLJ, Hsia CCW. Capacity and Capillary Blood Volume Measured During Exercise From Nitric Oxide Uptake \*. Chest [Internet]. 2001;120(6):1850–6. Available from: <http://dx.doi.org/10.1378/chest.120.6.1850>
7. Rouatbi S, Khemis M, Garrouch A, Saad H Ben. Reference values of capillary blood volume and pulmonary membrane diffusing capacity in North African boys aged 8 to 16 years. Egypt J Chest Dis Tuberc [Internet]. 2014;63(3):705–15. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0422763814000545>
8. Steenbruggen I, Jongh F De. become a routine pulmonary function test ? Respir Physiol Neurobiol [Internet]. 2017;9– 10. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.resp.2017.02.009>
9. Hughes JMB. The DL NO / DL CO ratio: physiological significance and clinical implications. Respir Physiol Neurobiol [Internet]. 2017; Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.resp.2017.01.002>.

10. Giraud X, Le-Dong NN, Hogben K, Martinot JB. The measurement of DLNO and DLCO: A manufacturer's perspective. *Respir Physiol Neurobiol* [Internet]. 2017;241:36–44. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.resp.2017.02.006>.
11. Crowley C, Montenegro-Bethancourt G, Solomons NW, Schumann K. Validity and correspondence of non-invasively determined hemoglobin concentrations by two trans-cutaneous digital measuring devices. *Asia Pac J Clin Nutr*. 2012;21(2):191–200.
12. MacIntyre N, Crapo RO, Viegi G, Johnson DC, van der Grinten CPM, Brusasco V, et al. Standardisation of the single-breath determination of carbon monoxide uptake in the lung. *Eur Respir J*. 2005;26(4):720–35.
13. Guénard H, Varene N, Vaida P. Determination of lung capillary blood volume and membrane diffusing capacity in man by the measurements of NO and CO transfer. *Respir Physiol* 1987; 70: 113–120.
14. MacIntyre N, Crapo RO, Viegi G, Johnson DC, van der Grinten CPM, Brusasco V, et al. Standardisation of the single-breath determination of carbon monoxide uptake in the lung. *Eur Respir J*. 2005;26(4):720–35.
15. Zavorsky GS, Hsia CCW, Hughes JMB, et al. Standardisation and application of the single-breath determination of nitric oxide uptake in the lung. *Eur Respir J* 2017; 49: 1600962 [https://doi.org/10.1183/13993003.00962-2016].
16. Thomas A, Hanel B, Marott JL, Buchvald F, Mortensen J, Nielsen KG. The single-breath diffusing capacity of CO and NO in healthy children of european descent. *PLoS One*. 2014;9(12):1–22.
17. H. Stam, FJ Kreuzer, A. Versprille, Efecto de volumen pulmonar y cambios posicionales en la capacidad de difusión pulmonar y sus componentes, *J. Appl. Physiol*. 71 (4) (1991) 1477-88

ANEXO 1.

**CUESTIONARIO DE SALUD**

1. Fecha de llenado: |\_\_||\_\_| / |\_\_||\_\_| / |\_\_||\_\_||\_\_||\_\_| Folio: \_\_\_\_\_  
DIA MES AÑO

2. Nombre completo: \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_  
NOMBRE(S) A. PATERNO A. MATERNO

3. Marque con una X su sexo: 1  Hombre 2  Mujer 4. Edad: |\_\_||\_\_| años

5. Fecha de nacimiento: |\_\_||\_\_| / |\_\_||\_\_| / |\_\_||\_\_||\_\_||\_\_|  
DIA MES AÑO

6. Lugar de nacimiento: \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_  
Ciudad Estado

7. Peso al nacimiento: \_\_\_\_\_ Kg.

8. ¿Nació antes de cumplir los nueve meses o 38 semanas de embarazo? 1  SI 2  NO

9. ¿Necesitó oxígeno al nacer o en el primer mes de vida? 1  SI 2  NO

10. ¿Estuvo hospitalizado por problemas respiratorios en la infancia? 1  SI 2  NO

11. ¿Estuvo expuesto a humo de tabaco en los primeros 13 años de vida? 1  SI 2  NO

12. ¿Estuvo expuesto a humo de leña en los primeros 13 años de vida? 1  SI 2  NO

13. Actualmente, ¿está expuesto a humo de tabaco? 1  SI 2  NO

14. Actualmente, ¿está expuesto a humo de leña? 1  SI 2  NO

15. ¿En los últimos 3 meses, ha fumado cigarrillos de fábrica o hechos a mano? 1  SI 2  NO

16. Si ha fumado alguna vez, ¿Ha fumado más de 400 cigarrillos (20 cajetillas de 20 cigarrillos) en toda su vida? 1  SI 2  NO

17. Si es mujer, ¿está embarazada o cree estar embarazada? 1  SI 2  NO

**¿ALGUNA VEZ EN SU VIDA UN MÉDICO LE HA DICHO QUE PADECE O HA PADECIDO ALGUNA DE LAS SIGUIENTES ENFERMEDADES O QUE LE HAYAN PRACTICADO ALGUNA DE LAS SIGUIENTES CIRUGÍAS?**

18. Asma bronquial o bronquitis asmática: 1  SI 2  NO
19. Bronquitis Crónica 1  SI 2  NO
20. Enfisema pulmonar 1  SI 2  NO
21. Tuberculosis pulmonar 1  SI 2  NO
22. Diabetes (Azúcar alta en la sangre) 1  SI 2  NO
23. Ataque cardiaco o infarto al corazón 1  SI 2  NO
24. Otras enfermedades del corazón 1  SI 2  NO
25. Enfermedades Musculares o Neuromusculares 1  SI 2  NO
26. Deformidades del tórax 1  SI 2  NO
27. Enfermedades reumatológicas, como artritis reumatoide o lupus 1  SI 2  NO
28. Cáncer pulmonar 1  SI 2  NO
29. Otros cánceres 1  SI 2  NO
30. Especifique: \_\_\_\_\_
- 31: ¿Ha recibido tratamientos de quimioterapia para cáncer? 1  SI 2  NO
- 32: ¿Ha recibido tratamientos de radioterapia para cáncer? 1  SI 2  NO
33. ¿Ha recibido medicamentos con Amiodarona (Cordarone) para el corazón? 1  SI 2  NO
34. ¿Ha recibido alguna vez tratamiento para Tuberculosis? 1  SI 2  NO
35. ¿Lo han operado alguna vez del tórax, pulmones o corazón? 1  SI 2  NO
36. ¿Lo han operado alguna vez del abdomen, por arriba del ombligo? 1  SI 2  NO
37. ¿Lo han operado de los ojos en los últimos tres meses? 1  SI 2  NO
38. ¿Lo han operado de los oídos en los últimos tres meses? 1  SI 2  NO
39. ¿Se le ha reventado el oído en los últimos tres meses? 1  SI 2  NO
40. ¿Le han diagnosticado anemia en los últimos tres meses? 1  SI 2  NO
41. En los últimos 15 días usted: ¿ha cursado con gripa, catarro, bronquitis, crisis de asma, neumonía, falta de aire, broncoespasmo, hiperreactividad bronquial, chiflidos o silbidos en el pecho o disnea? 1  SI 2  NO
- 
-

**Para ser llenado por los investigadores**

Fecha de medición: |\_\_| |\_\_| / |\_\_| |\_\_| / |\_\_| |\_\_| |\_\_| |\_\_|

DIA

MES

AÑO

**Mediciones antropométricas:**

1. Peso (kg): |\_\_| |\_\_|. |\_\_|

2. Peso (kg): |\_\_| |\_\_|. |\_\_|

1. Talla **parado** (cm): |\_\_| |\_\_| |\_\_|. |\_\_|

2. Talla **parado** (cm): |\_\_| |\_\_| |\_\_|. |\_\_|

1. Circunferencia abdomen (cm) : |\_\_| |\_\_| |\_\_|. |\_\_| 2. Circunferencia abdomen (cm) : |\_\_| |\_\_| |\_\_|. |\_\_|

1. Circunferencia cadera (cm): |\_\_| |\_\_| |\_\_|. |\_\_| 2. Circunferencia cadera (cm): |\_\_| |\_\_| |\_\_|. |\_\_|

1. Grasa corporal (%): |\_\_| |\_\_|. |\_\_|

2. Grasa corporal (%): |\_\_| |\_\_|. |\_\_|

Espirometría

DLCO

IOS

Medición	Pulso	Oximetría
1	__   __   __	__   __
2	__   __   __	__   __
3	__   __   __	__   __
4	__   __   __	__   __

5	_ _ _ _	_ _ _
6	_ _ _ _	_ _ _

Medición	Pimax	Pemax
1	_ _ _	_ _ _ _
2	_ _ _	_ _ _ _
3	_ _ _	_ _ _ _